

SÉRIE A, N° 4289

N° D'ORDRE

5140

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M^{me} Catherine OUANNES

PREMIÈRE THÈSE

Essai d'analyse conformationnelle
en série cyclopentanique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 juin 1964 devant la Commission d'examen

MM. LEDERER

Président

DAUDEL

JULLIEN

} Examinateurs

SÉRIE A, N° 4289

N° D'ORDRE

5140

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M^{me} Catherine OUANNES

PREMIÈRE THÈSE

Essai d'analyse conformationnelle
en série cyclopentanique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 juin 1964 devant la Commission d'examen

MM. LEDERER

Président

DAUDEL

JULLIEN

}

Examineurs

MM. G. JULIA	T Analyse supérieure & algèbre supérieure	Mlle JOSIEN	T Chimie SPCN
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparée	CHEVALLEY	T Géométrie algéb. et théorie des groupes
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
PREVOST	T Chimie organique	CHAPELLE	T Physique I (Orsay)
WYART	T Minéralo et Cristal.	DELANE	T Mathématiques I (Orsay)
TEISSIER	T Zoologie	DENY	T Mathématique Gén. (Orsay)
MANGENOT	T Biol. Végét. (Orsay)	GERMAIN	T Mécanique théor. des fluides
AUGER	T Physique quantique et relativité	G. LUCAS	T Géologie
MONNIER	T Physiologie générale	ALLARD	T Chimie Physique
PIVETEAU	T Paléontologie	BERTHELOT	T Phys. des particules Fondamentales (Orsay)
ROCARD	T Physique (ENS)	BRICARD	T Météor. et Physique de l'Atmosphère
CARTAN	T Mathématiques (ENS)	Mme ALBE-PESSARD	T Psycho-physiol.
LAFFITTE	T Chimie générale	FRIEDEL	T Physique des solides (Orsay)
FAVARD	T Géométrie supérieure	M. JULIA	T Etudes des Molécules complexes
COULOMB	T Physique du globe	LENDIER	T Biol. Animale SPCN (Orsay)
Mlle COUSIN	T Biol. animale (SPCN)	MAGAT	T Physico-Chimie des radioéléments
CHRETIEN	T Chimie minérale	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
DRACH	T Zoologie	MONOD	T Chimie du métabolisme
KASTLER	T Physique ENS	BENOT	T Physiol. animale (Orsay)
EPHROSSI	T Génétique	DE POSSEL	T Analyse numérique
RIVIERE	T Géol. SPCN & Sédimentologie (Orsay)	CHARLOT	T Chimie analytique
GAUTHERET	T Biologie Vég. (PCB)	LEMESE	T Ecologie Vég. (Orsay)
R. LUCAS	T Recherches Physiques	GUEIN	T Chimie MPC (Orsay)
A. THOMAS	T Biologie cellulaire	M. CHATELET	T Chimie PCB
ARNULF	T Optique appliquée	JEAN	T Physique Nucl. (Orsay)
MORAND	T Physique Enseignement	MATTLER	T Physique SPCN
SOLEILLET	T Physique (PCB)	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
PORTIER	T Mécanique Exp. des Fluides	BERTIN	T Electronique (Orsay)
PETIT	T Biologie maritime	BOUSSIERES	T Radiochimie
QUENEY	T Météor. & dynamique atmosphérique	Mme COUTURE	T Thermo & Méca. Physique
GALLIEN	T Embryologie	ELLENBERGER	T Géologie des grandes régions du globe
EICHORN	T Botanique	FRANC	T Biologie animale PCB
DE CUGNAC	T Biologie Vég. (SPCN)	SCHNELL	T Botanique tropicale
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	STOLKOWSKI	T Physiologie végétale
THELLIER	T Physique du globe	ACHER	T Chimie Biologique
L'HERITIER	T Biol. générale (Orsay)	BAUDON	T Biologie animale PCB
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay)	BEAUMONT	T Biologie animale SPCN
PONCIN	T Mécanique générale	BLAMONT	T Géophysique-ionosphère
DUBREIL	T Arithm. & Théorie des Nombres	BOURREAU	T Botanique
QUELET	T Chimie organique	D. CURIE	T Physique MGP
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	DURAND-DELGA	T Géologie
CHAMPEPIERRE	T Chimie macromolécul.	FRON	T Chimie organique (Orsay)
CUVILLIER	T Micropaléontologie	HELLER	T Physiol. végétale
JUNG	T Géologie	TORTAT	T Calcul des Probabilités
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électro.	CAILLEUX	T Géologie (SPCN)
WIEMANN	T Chimie organ. & struc.	MAGNAN	T Chimie SPCN
JACQUINOT	T Spectroscopie & Phys. céleste (Orsay)	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appl. à la chimie
VASSY	T Physique de l'Atmosph.	Mlle FOURCROY	T Théor. & à la Phys. Nucléaire, Biologie végét. SPCN
DESTOUCHES	T Théories Physiques	Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécan. Analytique et Méca. céleste.
AMIEL	T Chimie générale	Mlle VEIL	T Physique générale
HOCART	T Minéralo & Cristallo.	LWOF	T Microbiologie
J.P. MATHEU	T Physique Optique	SIESTRUNK	T Mécan. Phys. & Expér.
COUTEAUX	T Cytologie	LACOMBE	T Métallurgie des métaux Nucléaires (Orsay)
MAY	T Zoologie (Orsay)	BROCHARD	T Physique PCB (Orsay)
CHOCQUET	T Théorie des fonctions et Topologie	CARANES	T Mécanique générale
FELDMANN	T Biologie végét. marine	LESEUR	T Mathématiques I (Orsay)
GUINIER	T Physique des Solides (Orsay)	MAZET	T Méca. générale (Orsay) Géographie
JOST	T Physiologie comparée	CAIRE	T phys. et Géol. Dynamique
FORST	T Calcul des Probabilités et Phys. mathém.	COMOLET	T Géographie phys. et Géol. Dynamique
SCHWARTZ	T Calcul diff. & intégral	CORABOEUF	T Mécanique des Fluides
CHOUARD	T Physiologie végétale	DELLOUE	T Physiol. animale (Orsay)
MALAVARD	T Aviation (Tech. Aéron.)	GORENFLOT	T Physique de l'exosphère
BRELOT	T Calcul diff. & Intégr.	HOUILLOX	T Botanique II (Orsay)
NORMANT	T Synthèse organique	J. JULIEN	T Biologie animale PCB
BENARD	T Chimie minérale	MALGRANGE	T Chimie SPCN (Orsay)
BUVAT	T Botanique (ENS)	OLIVIER	T Technique Math. de la Physique (Orsay)
DUGUE	T Statistiques Mathém.	NOZERAN	T Antropologie
SOULARAC	T Psychophysique	BLANC-LAPIERRE	T Botanique II (Orsay)
ULRICH	T Physiol. Vég. Appl.	CHEVAUGEON	T Phys. ENS (Orsay)
MARECHAL	T Optique théor. & Appl.	KAHANE	T Botanique (Orsay)
KIRRMANN	T Théories chimiques	SAMUEL	T Mathématiques (Orsay)
CHADEFAUD	T Botanique	KOURGANOFF	T Mathématiques ENS féminines
LE BRETON	T Physiol. de la Nutrit.	THIERY	T Astronomie (Orsay)
LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie	ABELES	T Mécanique céleste
DEVILLERS	T Anatomie & Hist. Compar.	AMAT	T Physique SPCN
EHRESMANN	T Topologie Algébrique	AUBON	T Physique PCB
FRANCON	T Physique (SPCN)	Mme BENOT-GUEUTAL	T Géologie
GLANCEAUD	T Géographie Phys. & Géol.	BOUGIS	T Phys. Nucléaire et radioactivité (Orsay)
GODEMENT	T Mathématiques (MGP)	BRUHAT	T Biologie marine (Villefranche/Mer)
PISOT	T Tech. Math. de la Phys.	BRUNN	T Mathématiques MPC
ROCH	T Géologie	CHABRAL	T Géologie historique (Orsay)
SCHATZMANN	T Astronomie	DEREUVELS	T Physique MGP (Orsay)
TERMIER	T Géologie générale	D'ESPAGNOL	T Mathématique Propé.
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	FURON	T Physique théorique (Orsay)
LENNUIER	T Physique (MGP)	Mme GANS	T Géologie SPCN
RIZET	T Génétique (Orsay)	GENEVES	T Génétique
ROUTHIER	T Géologie appliquée	GUILBERT	T Biologie végétale PCB
Mme TONNELAT	T Physique théorique	HUPE	T Physique (CUS Orléans)
DIXMIER	T Mathématiques (MPC)	HOLLANDE	T Pétrographie
SOUCHAY	T Chimie générale	LIORS	T Biologie générale
AIGRAIN	T Electrotechnique générale	MAITTE	T Analyse numérique
BRUSSET	T Chimie systématique	MAYER	T Chimie PCB
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)	NICOLAS	T Physique propédeutique
Mme CHAIX	T Chimie biologique	PANGEL	T Géologie appliquée
Mme BUREL-PY	T Chimie (MPC)	RAVIER	T Biologie générale
PIAUX	T Biologie végét. (PCB)	ROSEAU	T Pétrographie
BRUN	T Mécanique théorique des fluides	ROUBINE	T Méca. théor. des fluides
LEDERER	T Chimie biol. (Orsay)	SILBER	T Electronique
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrég.)	UEBERSFELD	T Chimie PCB
Mme LELONG	T Mathématiques II (ENS)	YVON	T Electronique
BELLAIR	T Géologie (SPCN)	NERON	T Théories Physiques
COTTE	T Physique électricité	Mme PECKER-WIMEL	T Mathématiques
J.E. DUBOIS	T Chimie organique	BALKANSKY	T Mathémat. MPC (Orsay)
LAMOTTE	T Zoologie (ENS)	LE CORRE	T Astrophysique
A. MICHEL	T Chimie minérale (Orsay)	DELCHROIX	T Physique MPC
OLMER	T Energétique générale	GOURDIN	T Electricité
ROUAULT	T Electricité (Orsay)	LEHMANN	T Physique théorique (Orsay)
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	NATAP	T Phys. Théor. des Hautes Energies (Orsay)
BARCHIEWITZ	T Chimie Physique	ECHALLIER	T Phys. Exp. des Hautes Energies (Orsay)
BROSSEL	T Physique atomique	BARRAUD	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
RUSER	T Physiologie comparée	LIOROT	T Biologie animale PCB
CAMUS	T Physiologie Vég. (Orsay)	DARS	T Physiologie cellulaire
CASTANG	T Physique II Thermo (Orsay)	CAMEFORT	T Physiologie végét. Orsay
CURIEN	T Minéralo & cristallo.	VICHENSKY	T Géologie struc. & Géol. appliquée
MOISE	T Physiol. Végét. (Orsay)	BLAQUIERE	T Botanique (agrégation)
NOIROT	T Evolution des Etres Org.	ARNOUS	T Mécanique industrielle
PANNETIER	T Chimie générale	TATIBOUET	T Electronique (Orsay)
POSSOMPES	T Zoologie	MALLIATIN	T Physique théorique
PULLMANN	T Chimie quantique	GAUDEMAR	T Chimie (CSU Orléans)
TEILLAC	T Physique Nucl. & Radioactivité (Orsay)	PEREZ Y JORBA	T Mathématique propé. Orsay
TONNELAT	T Biol. Physico-chim (Orsay)	DAVID	T Chimie Propé.
VILLE	T Econométrie	BRUSSE	T Phys. Exp. des Hautes énergies (Orsay)
WILLEMART	T Chimie PCB	ROSGH	T Chimie (Agrég. Orsay)
DODE	T Chimie (Orsay)		T Mécanique théorique
FREYMANN	T Recherches Physiques		T Astronomie
MM GUINOCHET	T Biol. Vég. SPCN (Orsay)		
ROLLET	T Chimie minérale		

A mon Grand-Père

A mon mari

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique des Hormones du COLLEGE de FRANCE, dirigé par M. le Professeur A. HOREAU. Je lui exprime ma respectueuse reconnaissance, pour la bienveillance et l'intérêt qu'il m'a toujours témoignés.

Cette Thèse a été dirigée par M. J. JACQUES, Directeur Scientifique au C.N.R.S. Il a assuré ma formation de chimiste, en me faisant profiter quotidiennement de sa compétence et de son exemple. J'ai toujours trouvé près de lui conseils, intérêt et encouragements amicaux. Je voudrais lui exprimer ma profonde gratitude et ma respectueuse estime.

Ce travail a été réalisé avec la collaboration de M. C. OUANNES pour l'analyse et la programmation des calculs et de M. D. VARECH, en particulier pour de nombreux résultats expérimentaux. Je les remercie très vivement pour leur aide efficace.

Je remercie tous mes camarades de laboratoire ; l'atmosphère de sympathie, d'entraide, de libre discussion qui règne au laboratoire m'ont été très précieuses.

Je remercie vivement M. le Professeur DAUDEL pour ses conseils et ses encouragements au début de ce travail. Je suis très reconnaissante à M. BUCOURT, qui a bien voulu relire le manuscrit de ma Thèse, pour ses critiques pertinentes.

Je remercie M. le Professeur C. DJERASSI (Stanford) pour les mesures de dichroïsme circulaire à basse température qu'il a fait effectuer sur les cyclopentanones optiquement actives que nous avons préparées. Ces résultats feront ultérieurement l'objet d'une publication commune.

Je remercie le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Division du COLLEGE de FRANCE), qui a effectué les analyses dont il est fait état dans ce travail.

Je remercie Mademoiselle C. de HEDOUVILLE, qui s'est occupée avec patience et soin de la dactylographie de cette Thèse.

Je veux enfin exprimer ma profonde affection à mon grand-père, M. DELEPINE. Je lui dois ma vocation et mes premiers contacts avec la chimie. Sa présence toujours active au Laboratoire a pour moi une valeur inestimable.

INTRODUCTION

L'étude stéréochimique des dérivés du cyclopentane a d'abord été menée, parallèlement à celle des composés cyclohexaniques, en supposant que les cycles étaient plans et tendus. L'interprétation des résultats reposait sur la notion d'encombrement stérique et l'application de la règle de Von AUWERS-SKITA.

Dans une deuxième étape, les chimistes ont tenu compte de la déformation des cycles à 5 et 6 atomes de carbone, démontrée par l'étude de leurs propriétés spectroscopiques et thermodynamiques.

L'analyse conformationnelle du cyclohexane et de ses dérivés, entreprise par BARTON principalement, s'est révélée une méthode extrêmement puissante pour la compréhension de la stéréochimie et du déroulement stéréo-électronique des réactions. Comparativement, l'analyse conformationnelle du cyclopentane n'a fait l'objet que d'un nombre très restreint de travaux.

Il y a cependant des problèmes que les données classiques sur les dérivés du cyclopentane ne permettent pas de résoudre. Ainsi, la (+) méthyl-3 cyclopentanone, de configuration absolue connue, présente un effet Cotton positif, alors que l'application de la règle des octants laisse prévoir un effet négatif. D'autre part, plusieurs travaux récents tendent à montrer que, pour certains cyclopentanes 1,3-disubstitués, les dérivés *cis* sont plus stables que les dérivés *trans*, contrairement à ce que l'on attend pour des composés cyclopentaniques plans.

En abordant l'analyse conformationnelle des cyclopentanes et cyclopentanones polysubstitués flexibles, nous avons essayé de répondre à deux questions :

1/ Peut-on prévoir le signe de l'effet Cotton de cyclopentanones optiquement actives, de configuration absolue connue, par application de la règle des octants ?

2/ Peut-on déterminer la stabilité relative des isomères *cis*, *trans* de cyclopentanes substitués, comme on peut le faire dans le cas du cyclohexane ?

Nous avons d'abord mis au point une méthode de calcul de l'énergie des conformations des cyclopentanes polysubstitués flexibles. L'importance des calculs à effectuer a exigé l'utilisation d'un ordinateur électronique (IBM 7094). Malgré les approximations qu'elle comporte, cette méthode devrait permettre de définir, pour chaque cyclopentane substitué, les conformations les plus stables, qui servent de support à l'interprétation de ses propriétés chimiques et physiques.

Pour vérifier la validité de nos calculs, nous nous sommes surtout adressé aux méthodes expérimentales qui mettent en jeu les propriétés optiques des composés (pouvoir rotatoire, effet Cotton, dichroïsme circulaire). Il existait peu de dérivés du cyclopentane optiquement actifs, de configuration absolue connue. Nous avons donc préparé un certain nombre de cyclopentanols et de cyclopentanones optiquement actifs, dont nous avons déterminé la configuration absolue. Notre méthode d'analyse conformationnelle "a priori" a été soumise ainsi au contrôle expérimental dans une vingtaine de cas.

Notre exposé comporte trois chapitres :

Le *premier chapitre* est consacré à la méthode de calcul de l'énergie des conformations des cyclopentanes substitués flexibles. Dans le *deuxième chapitre*, nous passons d'abord en revue les méthodes expérimentales d'étude de la stabilité conformationnelle et de la stabilité relative d'isomères *cis-trans* ; puis nous discutons les résultats de nos calculs d'énergie relatifs à des dérivés du cyclopentane déjà connus. Dans le *troisième chapitre*, nous confrontons les résultats expérimentaux et les résultats de nos calculs d'énergie relatifs à des dérivés du cyclopentane que nous avons préparés, en essayant de résoudre les deux problèmes d'analyse conformationnelle énoncés plus haut. Nous envisageons enfin les possibilités d'application de notre méthode à la détermination de la configuration absolue de composés naturels.

CHAPITRE I

CALCUL DE L'ÉNERGIE DES DIFFÉRENTES CONFORMATIONS DES CYCLOPENTANES POLYSUBSTITUÉS

Dans ce chapitre, nous rappelons d'abord les résultats déjà obtenus dans l'analyse conformationnelle du cyclopentane lui-même ; nous généralisons ces résultats aux dérivés du cyclopentane, en limitant notre étude à des conformations symétriques. Puis nous abordons le calcul de l'énergie des conformations, en discutant le choix des fonctions qui relient les différents termes de l'énergie aux paramètres géométriques des conformations. Nous donnons enfin une brève description du programme et de la méthode de dépouillement des calculs.

I - CONFORMATIONS ET PSEUDO-ROTATION DU CYCLOPENTANE ET DE SES DERIVES.

a) Pseudo-rotation du cyclopentane.

La non-planéité du cyclopentane a été démontrée par l'étude de ses propriétés thermodynamiques et spectroscopiques [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]. Cependant il n'existe pas pour le cyclopentane de forme *stable rigide*, sans tension, analogue à la forme chaise du cyclohexane. La déformation du cyclopentane est animée d'un mouvement de pseudo-rotation [8], que PITZER et coll. ont décrit ainsi [6] :

1/ une vibration ordinaire, dans laquelle l'amplitude de la déformation oscille autour d'une valeur moyenne.

2/ une pseudo-rotation à une dimension, dans laquelle la phase de la déformation tourne autour du cycle.

Il ne s'agit pas d'une vraie rotation, puisque le mouvement réel des atomes est perpendiculaire à la direction de la rotation et qu'il n'y a pas de moment angulaire autour de l'axe de rotation. Au cours de la pseudo-rotation, le cyclopentane passe de façon continue par une infinité de conformations d'énergie minimum égale (9).

b) Description des formes symétriques C_s et C_2 .

Il y a deux façons de déformer un cycle pentagonal tout en lui conservant des éléments de symétrie (6) (10) (11) (fig. 1). Partant d'un modèle plan, on peut faire sortir un sommet (numéroté 1) hors du plan de figure, les quatre autres sommets demeurant dans ce plan. On obtient ainsi une forme appelée " C_s ," ou "*enveloppe*", qui possède un plan de symétrie passant par 1 et perpendiculaire à l'arête (3, 4).

On peut aussi, laissant les sommets 1, 2, 5 dans un plan, écartier les sommets 3 et 4 de façon égale de part et d'autre de ce plan. La figure obtenue, appelée " C_2 " ou "demi-chaise" (par analogie avec la forme demi-chaise du cyclohexène) possède un axe de symétrie d'ordre 2, passant par 1 et le milieu de l'arête (3, 4).

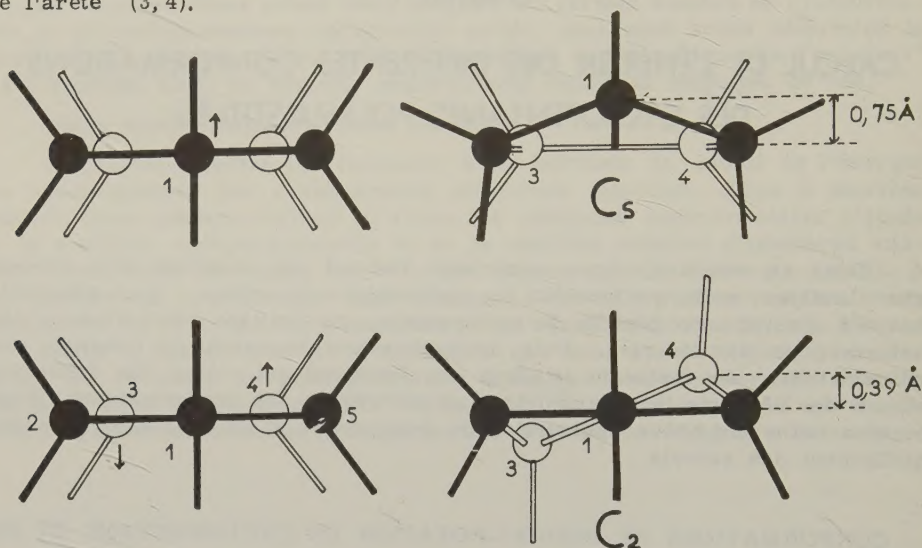


Figure 1

Pour le cyclopentane lui-même, PITZER et coll. ont déterminé les caractéristiques géométriques des modèles C_5 et C_2 , de façon à rendre compte de ses propriétés physiques (11)(*). Les modèles C_5 et C_2 sont déformés de 0,75 Å et de 0,39 Å respectivement hors du plan moyen de la molécule(**). On peut les décrire par les données suivantes (Tableau 1) :

Tableau 1

Angles	Modèle de Pitzer et Donath		Modèles de Brucher	
	C_5	C_2	C_5	C_2
$\theta_1 = \theta_2 = \theta_5$	102°, 4	105°, 0	96°, 6	103°, 0
$\theta_3 = \theta_4$	105°, 6	100°, 7	104°, 3	95°, 9
$w_1 = w_5$	46°, 1	15°, 1	60°, 0	19°, 0
$w_2 = w_4$	28°, 6	39°, 4	36°, 5	50°, 0
w_3	0°, 0	48°, 1	0°, 0	60°, 0

(*) HENDRICKSON (9) a vérifié par le calcul que les modèles C_5 et C_2 de PITZER et DONATH figuraient parmi les conformations d'énergie minimum qui constituent l'itinéraire de la pseudo-rotation du cyclopentane.

(**) Par "plan moyen de la molécule", on entend le plan tel que la somme des carrés de ses distances à tous les atomes de la molécule soit minimum, (MR, BUCOURT, sous presse).

1/ La longueur des arêtes carbone-carbone, qui sont supposées non déformées (soit $1,54 \text{ \AA}$),

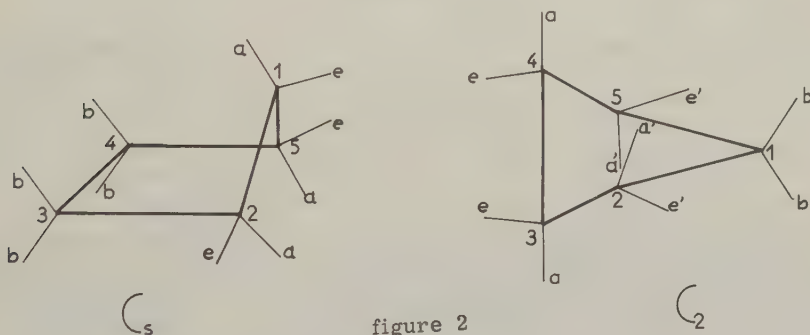
2/ les angles au sommet du pentagone θ ,

3/ les angles de torsion autour des liaisons (w).

Pour des cyclopentanes rigidement accolés à des cyclohexanes (cycle D des stéroïdes), la forme chaise du cyclohexane (si l'on suppose qu'elle n'est pas déformée) impose au cyclopentane une déformation maximum. Les modèles symétriques correspondants ont été définis par BRUTCHER et coll. (13) : (tableau 1). Dans le cas de C_s , il faut écarter 1 hors du plan jusqu'à ce que l'angle de torsion le long des liaisons (1,2) et (1,5) atteigne la valeur de 60° qu'il a dans la conformation "décalée" de l'éthane. A ce moment, la déformation hors du plan moyen de la molécule est d'environ $0,91 \text{ \AA}$.

De même, pour la forme C_2 , la déformation maximum est atteinte quand l'angle dièdre, le long de la liaison (3,4) est de 60° ; 3 et 4 sont alors distants d'environ $0,48 \text{ \AA}$ au-dessus et au-dessous du plan moyen.

Il y a trois types de liaison dans ces modèles (10) (fig. 2) :



- des liaisons de type axial et équatorial, a et e, analogues à celles du cyclohexane (12),

- des liaisons de type pseudo-axial et pseudo-équatorial, a' et e', analogues à celles du cyclohexène,

- des liaisons bissectionnelles, b, c'est-à-dire faisant un angle de $54^\circ 44'$ (moitié de l'angle tétraédrique) avec le plan moyen de la molécule.

Pour des cyclopentanes substitués *flexibles* les modèles de BRUTCHER sont énergétiquement défavorisés, à cause de leur forte énergie de tension (voir ci-dessous).

c) Pseudo-rotation restreinte des cyclopentanes substitués.

Si le cyclopentane est substitué, l'équilibre entre les différentes forces qui permettrait la libre pseudo-rotation du cyclopentane lui-même ne subsiste pas (11). Pour calculer la barrière de potentiel qui s'oppose à la pseudo-rotation, il faudrait, à chaque étape de la déformation, ajuster tous les paramètres géométriques du modèle, afin de minimiser l'énergie. Nous avons abordé ce problème difficile sous un angle très restreint : nous avons adopté

pour tous les cyclopentanes substitués les mêmes modèles symétriques, C_s et C_2 , définis par PITZER et DONATH (11).

Nous envisageons alors vingt conformations pour chaque cyclopentane substitué(*). Prenons pour exemple le méthylcyclopentane dans la conformation C_s . Au début, la déformation de l'enveloppe coïncide avec le sommet 1 qui porte le méthyle, puis elle vient en α de ce sommet, en β , etc. Il revient au même de déplacer le méthyle autour de l'enveloppe supposée fixe, puisqu'il occupe d'abord le sommet 1 déformé, puis le sommet 2 en α de cette déformation, etc. Les deux faces du modèle n'étant pas équivalentes, il y a dix conformations possibles pour l'enveloppe et dix pour la demi-chaîne (sans faire intervenir pour l'instant de considérations de symétrie qui peuvent réduire le nombre des conformations distinctes).

Nous avons représenté 10 conformations, 5 enveloppes, 5 demi-chaînes, sur la (fig. 3), en adoptant la convention suivante : plaçant successivement

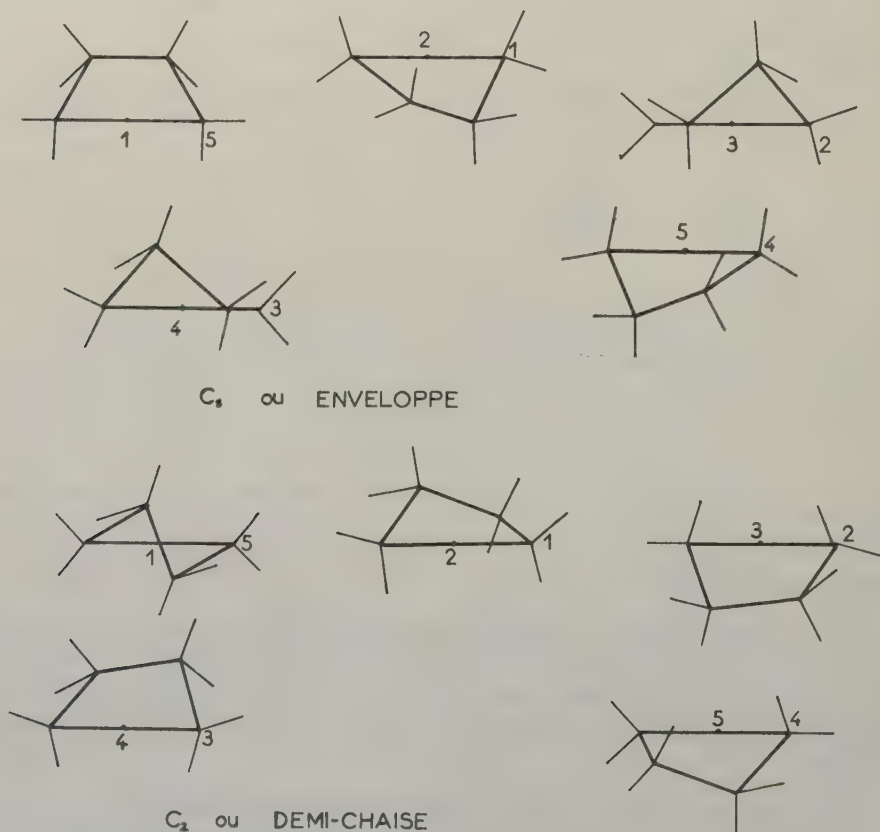


Figure 3

(*) J. B. HENDRICKSON [14] traite de façon analogue le problème du cycloheptane substitué

chacun des sommets au centre de la figure, nous projetons le modèle dans un plan perpendiculaire au plan défini par ce sommet et les deux sommets adjacents. Les 10 autres sont symétriques de celles-ci par rapport à un plan.

La méthode de description et de dénombrement des conformations utilisée ci-dessus est commode, mais ne donne pas une image exacte de l'ordre dans lequel se succèdent les conformations au cours de la pseudo-rotation. Nous reviendrons au chapitre II sur "l'itinéraire" de la pseudo-rotation pour des cyclopentanes substitués, en étudiant sur quelques exemples la variation d'énergie de la molécule au cours de la pseudo-rotation(*).

II - CALCUL DE L'ENERGIE DES CONFORMATIONS.

Nous avons distingué, de façon classique [11] [13] [14] [15] [16], trois termes dans le calcul d'énergie :

- a) L'énergie de tension ou de BAEYER V_B ,
- b) L'énergie de torsion V_T ,
- c) L'énergie d'interactions non liées (ou de Van der Waals) E_{vw} .

On ne peut s'attendre à beaucoup de précision, tant qu'on ne tient pas compte d'effets du second ordre, tels que l'énergie au point zéro, l'énergie de vibration et de rotation des différentes liaisons. On peut cependant espérer que les termes correspondant à ces effets disparaîtraient par différence, dans la comparaison des énergies de conformations très voisines [14].

a) Calcul de l'énergie de tension V_B .

On admet généralement [16] que les changements de longueur des liaisons exigent une beaucoup plus grande dépense d'énergie que les autres changements géométriques. Nous considérons donc les longueurs des liaisons comme invariantes :

$$C-C = 1,54 \text{ \AA}$$

$$C-H = 1,10 \text{ \AA}$$

Par des méthodes spectroscopiques, on montre que l'énergie associée à la déformation d'un angle de liaisons simples θ , à partir de la valeur θ_0 , est de la forme (16) :

(*) Cette simplification du problème, et d'autres qui vont apparaître dans la suite du chapitre, n'ont pas de justification a priori. Outre des considérations pratiques, deux constatations nous ont encouragés à poursuivre des calculs même grossièrement approchés :

1/ PITZER et coll. ont obtenu des résultats compatibles avec l'expérience [11], même d'un point de vue quantitatif, en n'envisageant dans un calcul analogue au nôtre qu'une seule conformation enveloppe et une seule conformation demi-chaise pour chaque cyclopentane monosubstitué.

2/ Dans une étude du méthylcyclohexane plus raffinée que la nôtre, où sont envisagées des déformations systématiques de tous les paramètres du modèle, HENDRICKSON [14] ne parvient pas à approcher les valeurs expérimentales de façon sensiblement meilleure. Il semble en effet que la principale source d'erreur dans ce type de calcul soit notre ignorance des fonctions qui relient l'énergie aux paramètres géométriques des conformations.

$$V_0 = K_0 (\theta - \theta_0)^2$$

Les constantes de force K_0 pour la déformation des angles de valence ne sont connues qu'avec beaucoup d'incertitude. De plus, il faut supposer que les constantes de force qui ont été déterminées pour des angles particuliers et des liaisons particulières, ne varient que très peu de molécule à molécule. Nous avons négligé, en première approximation, les changements relativement faibles des angles HCH et CCH, qui accompagnent toute déformation des angles CCC [16]. Nous avons adopté pour K_0 la valeur 0,0175 k.cal/mole^(*). Nous avons posé $\theta_0 = 109^\circ,47$ pour un carbone tétraédrique et $\theta_0 = 116^\circ,3$ pour un carbone trigonal (angle CCC de l'acétone).

c) Calcul de l'énergie de torsion V_t .

D'un point de vue énergétique qualitatif, le cyclopentane plan a très peu de "contrainte angulaire", l'angle intérieur dans un pentagone régulier, 108° , étant très proche de l'angle du tétraèdre. Mais tous les atomes d'hydrogène sont éclipsés, d'où une *énergie de torsion* élevée, de même nature que celle qui existe pour la forme éclipsée de l'éthane. En déformant le cyclopentane, on gagne plus d'énergie par le décalage des atomes d'hydrogène qu'on n'en perd en accroissant les tensions de BAEYER dans la molécule. C'est cette variation de l'énergie de torsion, en fonction des angles dièdres autour des liaisons, que nous allons maintenant calculer.

On sait [17] [18] que la barrière de potentiel V qui s'oppose à la rotation d'un groupe d'atomes autour de l'axe d'un méthyle, s'exprime dans le cas le plus simple par l'équation :

$$V = \frac{V_0}{2} (1 + \cos 3 \omega)$$

Dans cette équation V_0 est la distance du maximum au minimum, ou "hauteur de la barrière", ω est l'angle dièdre de rotation interne. Pour l'éthane, les trois minima d'énergie correspondant aux trois conformations décalées (quand ω varie de 0 à 360°), sont équivalents (fig. 4).

Pour les molécules du type CH_3CHO , la fonction potentielle a trois minima équivalents et peut s'exprimer par (18) :

$$V = \frac{1}{2} V_3 (1 + \cos 3 \omega) + \frac{1}{2} V_6 (1 + \cos 6 \omega)$$

Mais V_6 est beaucoup plus petit que V_3 , et seules les valeurs de V_3 sont connues avec quelque précision. Nous nous contenterons donc du premier terme de cette somme dans le calcul de l'énergie de torsion.

Pour le butane, aux conformations éclipsées (a) et (b) correspondent deux maxima de hauteurs inégales, appelés "barrière basse" et "barrière haute" (fig. 4).

Faute d'avoir des données sur les barrières de rotation dans les cycles, nous avons utilisé les barrières de rotation déterminées sur des molécules

(*) Voir les références citées dans [13].

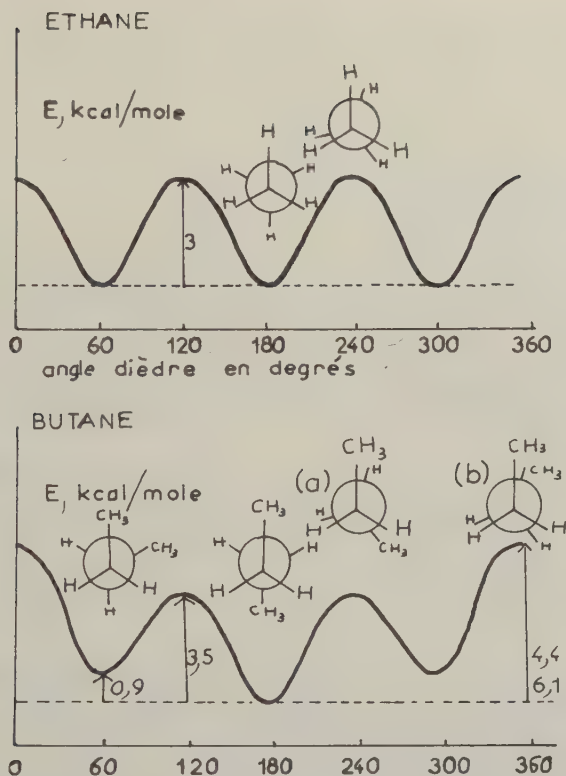
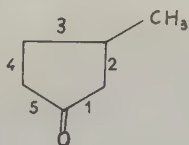


Figure 4

acycliques [11] [13]. On considère séparément chaque arête du cyclopentane substitué et l'assimile à un éthane substitué.

Par exemple, pour la méthyl-3 cyclopentanone, les barrières de potentiel utilisées sont :



- pour les arêtes 1 et 5, celle de CH_3CHO
- pour les arêtes 2 et 3, celle de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$
- pour l'arête 4, celle de CH_3CH_3 .

L'énergie de torsion pour l'ensemble de la molécule est la somme des énergies de torsion calculées pour chaque arête.

Malgré le perfectionnement des méthodes qui servent à mesurer les barrières de rotation, elles ne sont pas connues avec beaucoup de précision. Ainsi, pour l'éthane, un des composés les plus étudiés, deux revues récentes [18] [19] donnent les valeurs 2,75 et 2,90 k. cal/mole.

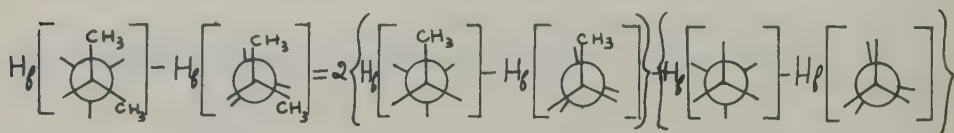
De plus, les barrières de rotation n'ont été déterminées que pour un petit nombre de composés. Toutes les fois que c'était possible, nous avons utilisé les données de la littérature (voir appendice). Pour les composés dont la barrière de rotation n'est pas connue, il faut se livrer à des estimations discutables.

Ainsi, BRUTCHER [13] suppose qu'il y a proportionnalité entre les barrières de rotation de composés "homologues", de façon, par exemple, que :



ce qui permet d'estimer une des barrières, connaissant les trois autres.

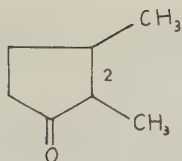
ITO [20] développe une méthode pour le calcul à priori des chaleurs de formation des hydrocarbures saturés dans leurs différentes conformations. Il admet que la barrière de rotation d'un groupe méthyle donné dans une molécule peut être calculée en faisant la différence des chaleurs de formation H_f entre la molécule où tous les groupements méthyles sont décalés, et celle, hypothétique, où tous les groupements méthyles sont éclipsés. Il applique alors un principe d'additivité illustré par l'exemple suivant :



Barrière de rotation de l'isobutane = 2 (barrière de rotation du propane) - (barrière de rotation de l'éthane).

Nous avons utilisé ces deux méthodes d'estimation.

Nous avons rencontré un autre type de difficulté : pour un composé tel que la *cis* diméthyl-2,3 cyclopentanone, les deux méthyles sont sensiblement éclipsés ; la déformation du cycle évite qu'ils ne soient complètement éclipsés ; cependant la barrière à considérer pour l'arête 2,3 est la barrière haute du butane. Or les méthodes physiques employées pour la détermination des barrières de potentiel ne donnent que la valeur des barrières basses (18).



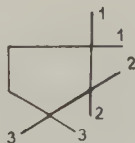
Des tentatives pour évaluer la barrière haute du butane donnent les valeurs 4,4 et 6,1 k. cal/mole (19).

A l'occasion de plusieurs problèmes, pour mieux déterminer l'incidence sur nos calculs de l'incertitude sur la barrière haute de rotation, nous l'avons fait varier, de façon discontinue, entre des limites raisonnables. Nous avons constaté que ce traitement ne modifie pas, en général, la hiérarchie des conformations les plus stables.

c) Interactions non liées.

L'énergie totale due aux interactions non liées est la somme des énergies d'interaction entre toutes les paires d'atomes non liés dans la molécule. Nous avons distingué de façon artificielle les interactions entre les *substituants* du noyau cyclopentanique, des interactions dans le cyclopentane *lui-même*.

Envisageons d'abord les interactions entre les substituants. Nous considérons trois types d'atomes non liés :



les atomes portés par un même carbone (type 1-1) ; les atomes portés par deux carbones adjacents (type 1-2) ; les atomes portés par deux carbones non adjacents (type 1-3).

Les interactions les plus grandes sont entre atomes de type (1-1). Cependant, les hypothèses qui permettent le calcul des interactions non liées (sphéricité des atomes, effet négligeable des électrons de liaison), sont particulièrement discutables dans ce cas [9]. Comme nous cherchons à comparer les énergies de différentes conformations d'un même corps, nous pouvons espérer que ces interactions (1-1) s'annulent par différence ; nous n'avons pas cherché à les évaluer [9].

Nous avons adopté l'hypothèse [18] qu'une partie de la barrière de rotation de l'éthane (et des éthanés substitués) est due à des interactions entre atomes non liés. Les interactions de type (1-2) figurent donc déjà dans le calcul de l'énergie de torsion.

Nous n'avons cherché à calculer ici que les interactions de type (1-3).

On connaît assez bien les fonctions potentielles de Van der WAALS pour les gaz rares [16], mais les interactions de Van der WAALS pour d'autres atomes sont définies avec beaucoup moins de précision. Les estimations sont d'autant plus délicates que dans des problèmes stériques particuliers, les atomes peuvent interagir dans des orientations plus ou moins fixées. De plus, les atomes des gaz rares sont sphériquement symétriques, mais il n'en est pas de même par exemple d'un atome d'hydrogène lié à un carbone, qui a une symétrie conique.

La fonction potentielle entre deux atomes de gaz rare non liés est la somme de deux termes [16], un terme attractif et un terme répulsif $E_{vw} = E_R - E_A$, pour lesquels on adopte généralement la forme :

$$E_R = B e^{-\mu r}$$

$$E_A = \frac{A}{r^6}$$

Les fonctions qui représentent ces interactions pour différents choix des coefficients A, B, μ ont de grandes similitudes ; elles présentent un minimum quand r est égal à la somme des rayons de Van der WAALS des atomes qui interagissent.

Les rayons de Van der WAALS des atomes sont connus, habituellement d'après des mesures aux rayons X effectuées sur des cristaux. On peut supposer que la forme des courbes de Van der WAALS, pour deux atomes quelconques, est proche de celle des gaz rares qui ont à peu près la même séparation entre atomes au minimum d'énergie.

Nous avons utilisé la fonction potentielle de HILL (21) :

$$E_{vw} = - \frac{2,25 \epsilon^* r^{*6}}{r^6} + 8,28 \times 10^5 \epsilon^* \exp. - \frac{r}{0,0736 r^*}$$

r = distance géométrique entre les atomes ou groupes d'atomes qui interagissent.

r^* = somme de leurs rayons de Van der WAALS.

ϵ^* = coefficient qui dépend de la nature des atomes ou groupes d'atomes qui interagissent.

Le choix de cette fonction est en accord avec le type d'approximations suivant [13] [22] : les atomes, et aussi les groupes d'atomes (OH, CH₃), sont considérés comme de petites sphères ayant pour rayon leurs rayons de Van der WAALS ; on ne tient pas compte de la libre rotation des méthyles et de l'hydrogène du groupement oxhydre.

On voit que l'application de cette formule suppose le calcul de la distance géométrique r entre toutes les paires d'atomes de type (1,3). Nous avons utilisé les formules données par HENDRICKSON [9], qui ont l'intérêt de ne pas faire intervenir de système de coordonnées rectangulaires. Nous n'avons pas tenu compte des interactions des atomes d'hydrogène entre eux, mais seulement des substituants entre eux et des substituants avec les atomes d'hydrogène. En effet, les termes *répulsifs*, dus aux interactions entre atomes d'hydrogène de type (1-3) sont négligeables. Les termes *attractifs* figurent dans le calcul de l'énergie d'interactions non liées du cyclopentane non substitué dont nous allons parler maintenant.

PITZER et coll. [11] ont montré que, pour rendre compte des chaleurs de formation des hydrocarbures cycliques, il fallait inclure, dans le calcul de l'énergie un terme représentant l'énergie de corrélation E_c (due aux forces attractives entre atomes non liés).

Pour les formes C_1 et C_2 du cyclopentane non substitué, ils ont évalué une différence d'énergie de corrélation de 0,75 k. cal/mole en faveur de la forme enveloppe. Suivant l'exemple de BRUTCHER [13], nous avons attribué systématiquement aux formes demi-chaise, par rapport aux formes enveloppe, une énergie supplémentaire de 0,75 k. cal/mole. Nous n'avons pas cherché à calculer les termes répulsifs dus aux interactions dans le cyclopentane non substitué.

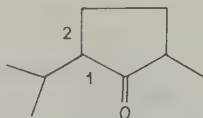
III - EXTENSION DES RESULTATS A DES CYCLOPENTANES SUBSTITUES PAR DIVERS RADICAUX ALCOYLES.

Les seuls substituants que nous ayons fait intervenir dans nos calculs sont des méthyles, des hydroxyles et des carbonyles, alors que les dérivés du cyclopentane que nous étudierons portent également des substituants i-propyle, n-amyle, etc.

Nous allons envisager l'influence du remplacement d'un méthyle par un autre groupement alcoyle, successivement sur les trois termes du calcul de l'énergie.

a) Le calcul de V_0 ne fait intervenir que des déformations angulaires. Nous avons déjà fait l'approximation d'adopter toujours les mêmes modèles géométriques, sans considération de la nature des radicaux substituants. Le remplacement d'un méthyle par un alcoyle est donc indifférent.

b) Le calcul de V_T fait intervenir, en plus des angles de torsion, les valeurs des barrières de rotation. Le remplacement d'un méthyle par un radical alcoyle modifie les barrières de rotation pour les deux arêtes adjacentes au sommet qui porte ce substituant. Dans un cas particulier, celui de la *cis* méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone, nous avons fait un essai de variation des barrières de rotation pour les arêtes 1 et 2 :



afin de distinguer ce cas de celui de la *cis* diméthyl-2,5 cyclopentanone symétrique (voir p. 67).

Mais nous n'avons pas cherché à faire cette étude systématiquement dans tous les cas où elle eût été nécessaire, car on manque de données sur les barrières de rotation de composés à chaîne longue ou ramifiée.

c) Calcul de E_{vw} .

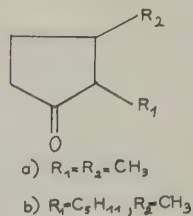
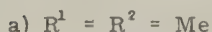
Les données de la littérature relatives au cyclohexane montrent que, sous l'angle des interactions stériques, le méthyle, l'éthyle et l'isopropyle

ont essentiellement "la même grosseur" [23] [24] [25]. Ainsi, la variation d'énergie libre pour le passage du groupe isopropyle de la position axiale à la position équatoriale (ou "valeur A") est de - 2,10 k. cal/mole, au lieu de - 1,9 k. cal/mole pour le méthyle.

Pour les alcoylcyclopentanes, on peut s'attendre à des "valeurs A" moins élevées : le cycle étant moins déformé que celui du cyclohexane, la diminution d'énergie obtenue en faisant passer un substituant de la position axiale à la position équatoriale est moindre. Ainsi, PITZER et DONATH [11] évaluent à 0,54 k. cal/mole l'énergie libre supplémentaire du méthyle axial dans le méthylcyclopentane. On peut espérer que, là aussi, le changement d'un méthyle en un éthyle ou un i-propyle modifie peu cette valeur.

Quand le radical alcoyle est en α d'un carbonyle, il semble que le remplacement d'un méthyle par un autre radical introduise peu de changement du point de vue énergétique.

Nous avons constaté en effet que l'équilibration de la diméthyl-2,3 cyclopentanone (a) et de la dihydrojasnone (b) conduit au mélange des formes *cis* et *trans* (voir p. 72), sensiblement en mêmes proportions, bien que le radical en α du carbonyle soit dans un cas un méthyle et, dans l'autre, un amyle :



Il ne semble donc pas impossible à priori d'obtenir des résultats au moins qualitatifs sur des cyclopentanes substitués par divers radicaux alcoyles, en généralisant les résultats concernant les cyclopentanes méthylés, surtout quand le substituant est en α d'un carbonyle.

Après avoir tenté de justifier les approximations qui ont rendu possibles ces calculs, nous allons examiner deux points particulièrement délicats, qui doivent encore inciter à la prudence dans l'utilisation des résultats.

1/ Les différences d'énergie que nous calculons à partir de facteurs structuraux (tension et torsion, interactions non liées) sont des différences d'enthalpie, mais nous chercherons à les comparer avec des données provenant par exemple d'expériences d'équilibration, qui traduisent des différences d'énergie libre. La différence d'énergie libre entre deux corps A et B, est déterminée par leur différence d'enthalpie et leur différence d'entropie, liées par l'équation:

$$\Delta F = \Delta H - T\Delta S$$

Le terme "énergie" est employé le plus souvent au sens d'enthalpie [27] [28], ce qui suppose que les différences d'entropie sont suffisamment faibles pour permettre d'estimer les stabilités relatives uniquement à partir de l'enthalpie. Or, plusieurs auteurs [29] [30] [31] ont montré que, dans certains cas, lorsque ΔH est faible, le facteur entropique pouvait devenir assez important pour inverser, suivant la température, le sens de l'équilibre entre isomères.

On peut supposer cependant qu'il n'y a pas d'effet entropique important accompagnant de faibles changements de la forme des molécules [27]. N'ayant d'ailleurs aucun moyen de calculer l'entropie de chaque conformation, nous supposons que l'énergie libre et l'enthalpie ont des valeurs très voisines, et dirons sans plus de précision qu'une conformation est *stable*, ou de *basse énergie*.

2/ Les énergies que nous calculons n'ont pas de signification absolue ; nous n'attribuons de signification qu'aux *différences d'énergie entre plusieurs conformations* d'un même corps ou de *deux isomères cis-trans*. Or, comme nous l'avons déjà indiqué, et comme nous le verrons dans les chapitres suivants, ces différences sont faibles, comparées aux différences d'énergie entre conformations dans le cas des dérivés du cyclohexane. L'interprétation des résultats est d'autant plus difficile qu'un calcul d'erreur est impossible(*).

IV - TECHNIQUE DU CALCUL.

Si le calcul de l'énergie de tension V_b et de l'énergie de torsion V_t est simple, celui de l'énergie d'interactions non liées E_{vw} est plus complexe. Nous ne pouvions envisager d'effectuer ce calcul manuellement ou à l'aide d'une machine à calculer électrique de type courant, pour la vingtaine de problèmes que nous désirions traiter.

Nous avons utilisé un ordinateur électronique IBM 7094. Nous allons décrire brièvement le programme des calculs, puis le dépouillement des résultats.

a) Programme(**)

On introduit d'abord les données géométriques relatives aux modèles C_1 et C_2 de PITZER. Les substituants reçoivent un numéro de nature, qui permet d'attribuer un indice aux barrières de rotation, aux rayons de VAN der WAALS et aux coefficients ϵ^* .

Pour chaque problème, on se donne la nature des substituants et leur position relative. Le calcul des énergies V_b et V_t est alors effectué ; on fait tourner l'ensemble des substituants autour des modèles C_1 et C_2 supposés fixes, de façon à obtenir les valeurs de V_b et V_t pour chacune des vingt conformations possibles.

Pour calculer E_{vw} , il faut envisager toutes les distributions possibles des substituants sur la face supérieure (s) et inférieure (i) des deux modèles, correspondant à tous les *stéréoisomères possibles*. Pour N substituants de positions relatives fixées, il y a 2^N distributions (s) et (i) possibles, que l'on peut numérotter : 0, 1, ..., $2^N - 1$. La décomposition binaire du numéro de chaque distribution définit l'état (s) ou (i) de chaque substituant pour cette distribution.

On ne se préoccupe pas, à ce stade du calcul, des simplifications qu'introduisent éventuellement les symétries. Cet examen, toujours délicat, est fait dans chaque cas particulier.

(*) J. B. HENDRICKSON (32) se heurte à la même difficulté dans l'analyse conformationnelle de dérivés du cycloheptane.

(**) Ce programme a été écrit en langage FORTRAN.

Les paires de substituants de type (1,3) sont sélectionnées, en évitant toute répétition. Pour chaque problème sont imprimées les données et, pour chaque conformation et chaque distribution (s,i) des substituants, les termes V_s , V_T , E_{vw} et leur somme.

b) Dépouillement des résultats : calcul des populations moléculaires dans les différentes conformations.

Le dépouillement des résultats consiste à dresser, pour chaque composé de configuration relative donnée, le tableau des valeurs de l'énergie correspondant aux vingt conformations. On repère l'énergie la plus basse, E_{min} , et ne retient pour la discussion que les conformations dont l'énergie E est inférieure ou égale à $E_{min} + 2$ k. cal. En effet, un calcul rapide dont nous allons donner le principe, montre qu'au delà de cette valeur de l'énergie, les conformations interviennent pour moins de 3 pour cent.

Dans le cas de deux conformations à l'équilibre, l'application de l'équation [1] permet, connaissant la différence d'énergie ΔE entre les deux conformations, de déterminer la constante d'équilibre K pour le changement de conformation, d'où le pourcentage de chaque conformation :

$$\Delta E = - RT \ln K \quad (1)$$

Par généralisation à un nombre quelconque de conformations, on peut supposer que les molécules adoptent à l'équilibre une répartition statistique de BOLTZMANN entre les diverses conformations [32], de façon que le nombre moyen de molécules N_i dans la conformation i d'énergie E_i est égal à :

$$N_i = P_i \exp. (- E_i/k.T) / \sum_j P_j \exp. (- E_j/k.T)$$

(P_i est un facteur purement statistique, car on attribue le même poids à chaque état d'énergie distinct).

V - EXPLOITATION DES RESULTATS.

Dans les chapitres suivants, les résultats de nos calculs d'énergie seront utilisés dans un double but :

a) Dans le cas de composés carbonylés de configuration absolue connue, l'examen des conformations les plus stables, écrites en diagramme d'octants, devrait permettre de retrouver le signe de l'effet Cotton expérimental.

b) Dans le cas d'isomères *cis*, *trans*, la comparaison des conformations de plus basse énergie pour chaque composé, devrait permettre de prévoir lequel est le plus stable. Il semblerait logique de calculer pour chaque isomère une énergie moyenne, par pondération des valeurs pour chacune des conformations au moyen d'un facteur de population, puis de comparer ces énergies moyennes. Cette méthode n'est pas applicable sous cette forme rigoureuse, parce que, comme nous l'avons déjà souligné, les énergies calculées n'ont pas de signification absolue. Cependant, en considérant deux isomères dans des conformations identiques où les substituants occupent des sommets correspondants (en vue de réduire, par différence, les erreurs inhérentes au calcul de l'énergie de chaque conformation), on peut avoir une indication, au moins qualitative, sur la différence de stabilité des deux isomères.

APPENDICE

CALCUL DE V_T

Barrières de rotation V_o , exprimées en k. cal/mole.

Hydrocarbures

Ethane (a)	2,80
Propane (b)	3,40
Butane (c) (barrière basse)	3,50
(barrière haute)	4,40 et 6,10
Méthyl-2 propane (d)	3,85
Méthyl-2 butane (d) (barrière basse)	3,76
(barrière haute)	5,00 et 6,70

Aldéhydes

Acétaldéhyde (e)	1,15
Propionaldéhyde (d)	0,95
Méthyl-2 propionaldéhyde (d)	0,85

Alcools

Méthanol (f)	1,07
Ethanol (g)	3,00
Propanol (d)	3,24
Méthyl-2 propanol (d)	3,32

(a) K.S. PITZER - Diss. Faraday Soc., 10, 66 (1951).

(b) K.S. PITZER - J. Chem. Phys., 12, 310 (1944).

(c) W.G. DAUBEN et K.S. PITZER, dans M.S. NEWMAN - ed., "Steric effects in Organic Chemistry", John WILEY and Sons, Inc., New-York, (1956), chap. I.

(d) Estimation.

(e) R.W. KELB, C.C. LIN et E.B. WILSON - J. Chem. Phys., 26, 1695 (1957).

(f) E.V. IVASH et D.M. DENNISON - J. Chem. Phys., 21, 1804 (1953).

(g) G.M. BARROW - J. Chem. Phys., 20, 1739 (1952).

On trouvera des tables plus complètes dans "Stereochemistry of carbon compounds", E.L. ELIEL, Mac GRAW-HILL Book Company, inc., (1962), p. 134, et D.J. MILLEN, "Progress in stereochemistry" vol. III, de la MARE et KLYNE, Butterworths, Inc., London, (1962), p. 146.

CALCUL DE E_w

Nous devons connaître trois types de paramètres : r , ϵ^* , et r^* (voir plus haut).

Rayons de Van der WAALS - en Å

H	1,20
OH	1,86
CH ₃	2,00

Longueur des liaisons en Å

C-C	1,54
C-H	1,10
C-OH	1,43

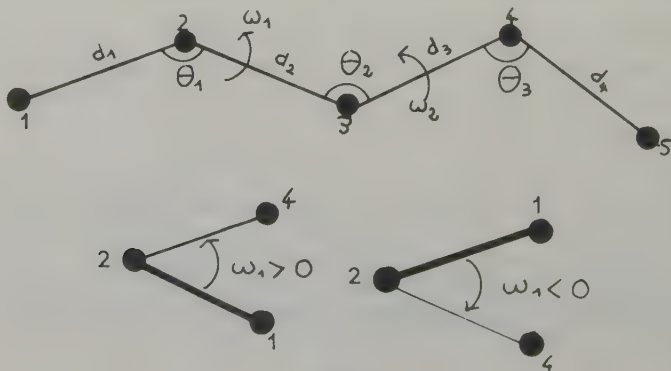
Choix des coefficients ϵ^* en k, cal/mole (13).

A l'intersection de la ligne i et de la colonne j se trouve le coefficient à utiliser pour le calcul d'interaction entre le substituant i et le substituant j.

		1	2	3
		H	Me	OH
1	H	0,042	0,117	0,103
2	Me	0,117	0,326	0,286
3	OH	0,103	0,286	

CALCUL DE r

Nous utilisons la formule indiquée par HENDRICKSON [9]. Soit d la distance internucléaire, θ l'angle de deux liaisons consécutives, w l'angle de torsion autour d'une liaison, dans la chaîne représentée ci-dessous :



$$r^2 = (x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2$$

$$x_2 - x_1 = (d_3 - d_4 \cos \theta_3) \cos \theta_2 + d_4 \sin \theta_2 \sin \theta_3 \cos w_2 - (d_2 - d_1 \cos \theta_1)$$

$$y_2 - y_1 = (d_3 - d_4 \cos \theta_3) \sin \theta_2 - d_4 \cos \theta_2 \sin \theta_3 \cos w_2 - d_1 \sin \theta_1 \cos w_1$$

$$z_2 - z_1 = - d_4 \sin \theta_3 \sin w_2 - d_1 \sin \theta_1 \sin w_1$$

Nous avons dans tous les cas, $d_2 = d_3 = 1,54 \text{ \AA}$, $\theta_1 = \theta_3 = 109^\circ 28'$.
 Les valeurs de $\begin{cases} \theta_2 \\ w_1 \\ w_2 \end{cases}$ ont été groupées dans quatre tableaux carrés à double

C₁ (face supérieure)

	1	2	3	4	5
1			102,4 - 73,9 + 91,4	102,4 + 73,9 - 91,4	
2				105,6 - 148,6 + 120,0	102,4 + 166,1 - 166,1
3	102,4 + 91,4 - 73,9				105,6 - 120,0 + 148,6
4	102,4 - 91,4 + 73,9	105,6 + 120,0 - 148,6			
5		102,4 - 166,1 + 166,1	105,6 + 148,6 - 120,0		

C₂ (face inférieure)

	1	2	3	4	5
1			102,4 + 166,1 - 148,6	102,4 - 166,1 + 148,6	
2				105,6 + 91,4 - 120,0	102,4 - 73,9 + 73,9
3	102,4 - 148,6 + 166,1				105,6 + 120,0 - 91,4
4	102,4 + 148,6 - 166,1	105,6 - 120,0 + 91,4			
5		102,4 + 73,9 - 73,9	105,6 - 91,4 + 120,0		

entrée, correspondant aux faces supérieures et inférieures des modèles C_1 et C_2 . Dans la case (i, j) se trouvent les trois valeurs angulaires exprimées en degrés nécessaires au calcul de la distance entre un substituant au sommet i et un substituant au sommet j.

C_2 (face supérieure)

	1	2	3	4	5
1			105, 0 + 104, 9 - 80, 6	105, 0 - 135, 1 + 159, 4	
2				100, 7 + 159, 4 - 168, 1	105, 0 - 135, 1 + 104, 9
3	105, 0 - 80, 6 + 104, 9				100, 7 + 71, 9 - 80, 6
4	105, 0 + 159, 4 - 135, 1	100, 7 - 168, 1 + 159, 4			
5		105, 0 + 104, 9 - 135, 1	100, 7 - 80, 6 + 71, 9		

C_2 (face inférieure)

	1	2	3	4	5
1			105, 0 + 159, 4 - 135, 1	105, 0 - 80, 6 + 104, 9	
2				100, 7 + 71, 9 - 80, 6	105, 0 - 135, 1 + 104, 9
3	105, 0 - 135, 1 + 159, 4				100, 7 + 159, 4 - 168, 1
4	105, 0 + 104, 9 - 80, 6	100, 7 - 80, 6 + 71, 9			
5		105, 0 + 104, 9 - 135, 1	100, 7 - 168, 1 + 159, 4		

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.G. ASTON, S.C. SCHUMANN, H.L. FINK, P.M. DOTY - J. Amer. Chem. Soc., 63, 2029 (1941).
- [2] J.G. ASTON, H.L. FINK, S.C. SCHUMANN - J. Amer. Chem. Soc., 65, 341 (1943).
- [3] D.R. DOUSLIN, H.M. HUFFMAN - J. Amer. Chem. Soc., 68, 173 (1946).
- [4] K.S. PITZER - Science, 101, 672 (1945).
- [5] C.G. LE FEVRE et R.J. LE FEVRE - J. Chem. Soc., 3549 (1956).
- [6] J.E. KILPATRICK, K.S. PITZER, R. SPITZER - J. Amer. Chem. Soc., 69, 2483 (1947).
- [7] R. SPITZER et H.M. HUFFMAN - J. Amer. Chem. Soc., 69, 211 (1947).
- [8] J.P. Mc. CULLOUGH - J. Chem. Phys., 29, 966 (1958).
J.P. Mc. CULLOUGH, R.E. PENNINGTON, J.C. SMITH, I.A. HOSSELOPP, et G. WADDINGTON - J. Amer. Chem. Soc., 81, 580, (1959).
- [9] J.B. HENDRICKSON - J. Amer. Chem. Soc., 83, 4537 (1961).
- [10] F.V. BRUTCHER, Jr., T. ROBERTS, S.J. BARR et N. PEARSON - J. Amer. Chem. Soc., 81, 4915 (1959).
- [11] K.S. PITZER et W.E. DONATH - J. Amer. Chem. Soc., 81, 3213 (1959).
- [12] D.H.R. BARTON, O. HASSEL, K.S. PITZER et V. PRELOG - Science, 119, 49 (1953) ; Nature, 172, 1096 (1953).
- [13] F.V. BRUTCHER, Jr., et W. BAUER, Jr. - J. Amer. Chem. Soc., 84, 2234 (1962).
- [14] J.B. HENDRICKSON - J. Amer. Chem. Soc., 84, 3355 (1962).
- [15] A.I. KITAYGORODSKY - Tetrahedron, 9, 183 (1960).
- [16] F.H. WESTHEIMER - "Steric Effects in Organic Chemistry", Chap. 12, Ed. M.S. NEWMANN, John WILEY and Sons, Inc. New-York (1956).
- [17] W.G. DAUBEN et K.S. PITZER - "Steric Effects in Organic Chemistry" Chap. 1, Ed. M.S. NEWMANN, John WILEY and Sons, Inc., New-York, (1956).
- [18] D.J. MILLEN - "Progress in Stereochemistry", Vol. 3, p. 138, ed. de la MARE et KLYNE, Butterworths, Inc., London (1962).
- [19] E.L. ELIEL - "Stereochemistry of Carbon Compounds", p. 134, Mc. GRAW-HILL Book Company, Inc., (1962).
- [20] K. ITO - J. Amer. Chem. Soc., 75, 2430 (1953).
- [21] T.L. HILL - J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
- [22] N.L. ALLINGER, M.A. DA ROOGE et C.L. NEUMANN - J. Org. Chem., 27, 1082 (1962).
- [23] N.L. ALLINGER, L.A. FREIBERG, S. HU - J. Amer. Chem. Soc., 84, 2836 (1962).
- [24] N.L. ALLINGER et S. HU - J. Amer. Chem. Soc., 84, 370 (1962).
- [25] N.L. ALLINGER et S. HU - J. Org. Chem., 27, 3417 (1962).

- [26] C. DJERASSI - "Optical Rotatory Dispersion", p. 105, Mc. GRAWHILL Book Company, Inc., New-York, 1960.
- [27] R.M. GASCOIGNE - J. Chem. Soc., 876 (1958).
- [28] WHELAND - "Advanced Organic Chemistry" p. 366, John WILEY and Sons, Inc., New-York (1949).
- [29] P. von R. SCHLEYER, K.R. BLANCHARD et C.D. WOODY - J. Amer. Chem. Soc., 85, 1358 (1963).
- [30] N.L. ALLINGER - J. Org. Chem., 21, 915 (1956).
- [31] K.R. BLANCHARD et P. von R. SCHLEYER - J. Org. Chem., 28, 247 (1963).
- [32] J.B. HENDRICKSON - Tetrahedron, 19, 1387 (1963).
- [33] E.A. GUGGENHEIM - "Thermodynamics, Classical and Statistical", dans "Handbuch der Physik", S. FLUGGE Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959, Vol. III/2, p. 50 et suiv.

CHAPITRE II

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES D'ANALYSE CONFORMATIONNELLE. ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DE QUELQUES DÉRIVÉS CONNUS DU CYCLOPENTANE

De nombreuses méthodes ont été employées à la résolution de problèmes conformationnels. Elles ont été appliquées avec succès aux dérivés du cyclohexane, mais ont été peu exploitées pour les dérivés du cyclopentane. Nous allons examiner brièvement les plus importantes, et plus en détail celles qui s'appliquent à des composés optiquement actifs, une partie importante de ce travail étant consacrée à l'étude de cyclopentanones flexibles optiquement actives. Nous terminerons ce chapitre par la discussion de quelques problèmes relatifs à des dérivés du cyclopentane déjà décrits dans la littérature.

I - METHODES UTILISEES EN ANALYSE CONFORMATIONNELLE [1] [2] [3].

Ces méthodes reposent sur l'étude de propriétés, qui sont une conséquence directe de l'existence de conformations privilégiées, et que l'on peut classer en :

a) Propriétés physiques (spectres de R.X., spectres I.R., moments dipolaires, spectres de R.M.N., etc.),

b) Propriétés chimiques dominées par les facteurs stériques (vitesses d'hydrolyse d'esters épimères, stabilités relatives d'épimères, etc.).

a) PROPRIETES PHYSIQUES.

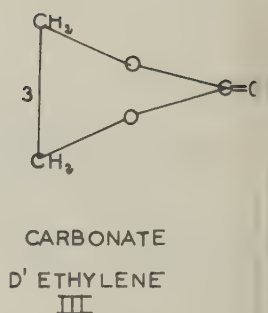
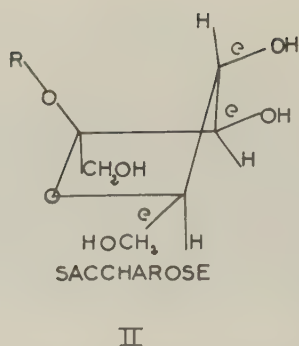
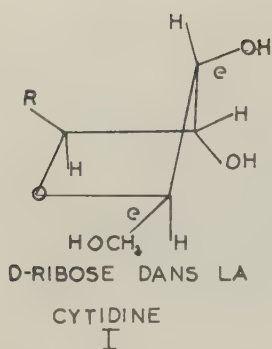
1/ Spectres de rayons X.

BRUTCHER et coll. [4] citent plusieurs exemples d'analyse aux rayons X de molécules compliquées, qui ne sont pas des dérivés du cyclopentane, mais dans lesquelles un cycle à cinq chaînons se fige, dans le cristal, dans une configuration enveloppe (I et II) ou demi-chaise (III).

Dans les conformations I et II, plusieurs substituants occupent des positions quasi équatoriales. Dans la conformation III, le chaînon 3, qui peut être assimilé à un éthane substitué, a une conformation décalée. Par analogie, ces exemples confirment la possibilité pour un dérivé du cyclopentane, d'adopter l'une ou l'autre de ces conformations.

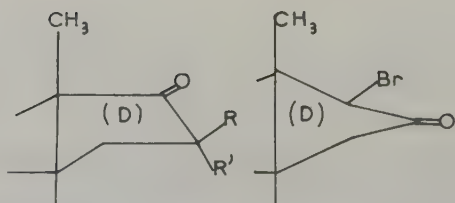
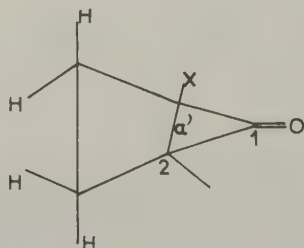
2/ La spectroscopie I.R. a de nombreuses applications en analyse conformationnelle. Nous en citerons quelques unes :

a) La méthode empirique de JONES et COREY [5] permet de distinguer, dans un noyau cyclohexanique, le caractère axial ou équatorial d'un



halogène en α d'un carbonyle. Un halogène axial introduit un faible déplacement de la fréquence de vibration du $C=O$, tandis qu'un halogène équatorial introduit un grand déplacement positif de cette fréquence.

Cette méthode, développée surtout pour des cyclohexanones rigides (stéroïdes, terpènes), a également été utilisée pour des cyclohexanones flexibles. ALLINGER et coll. [6] ont montré ainsi l'existence d'un équilibre conformationnel pour la bromo-2 cyclohexanone, déplacé de façon variable suivant les solvants, mais toujours en faveur d'une conformation où le brome est *axial*. BRUTCHER et coll. [4] ont étendu cette méthode aux α -halocyclopentanones, avec quelques difficultés, dues à l'existence possible de plusieurs conformations à l'équilibre, dans lesquelles il n'y a pas de site axial ou équatorial de caractère bien tranché. Ils montrent que, dans l' α -bromo et dans l' α -chlorocyclopentanone, l'halogène a un caractère quasi-axial ; pour en rendre compte, ils proposent pour les α -halocyclopentanones une conformation demi-chaise :



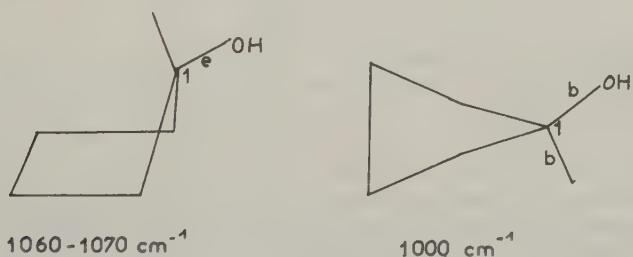
- a) $R=H$ $R'=Br$
b) $R=Br$ $R'=H$

Cette méthode a été appliquée plus récemment à des cyclopentanones rigides, dans l'étude conformationnelle du cycle D des stéroïdes possédant soit un groupement halo-16 cétone-17, soit un groupement halo-17 cétone-16 [7] [8]. Les auteurs trouvent que la conformation préférée est dans le premier cas une enveloppe où le carbonyle occupe le sommet 3, et dans le deuxième cas une demi-chaise où le carbonyle occupe le sommet 1.

β) Dans les dérivés du cyclohexane rigide, les bandes d'absorption dues à la vibration C-X pour divers substituants X (OH, OMe, Cl, Br) sont à des fréquences plus élevées pour les substituants équatoriaux que pour les substituants axiaux. Ainsi, pour les alcools stéroïdes, la fréquence de la vibration C-O se trouve à près de 1040 cm^{-1} pour un hydroxyle équatorial, et 1000 cm^{-1} pour un hydroxyle axial. Pour les alcoylcyclohexanols flexibles, le déplacement de fréquence entre l'hydroxyle équatorial et l'hydroxyle axial est dans le même sens [3].

Le spectre I.R. du cyclopentanol comporte également deux bandes attribuables à la vibration C-O, à 997 et 1070 cm^{-1} [9]. On retrouve ces mêmes bandes pour les deux *cis* β-hydrindanols et les isopropylcyclopentanol *cis* et *trans*. Pour le *trans* β-hydrindanol, par contre, on observe une seule bande à 1005 cm^{-1} .

Le *trans* β-hydrindanol existant dans une seule conformation demi-chaise rigide, où l'hydroxyle occupe le carbone numéroté 1 il faut, d'après HUCKEL [9], attribuer les fréquences dans la région 1000 cm^{-1} à un hydroxyle bissectionnel dans la conformation demi-chaise ; les fréquences dans la région $1060\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$ correspondent à l'hydroxyle dans la conformation enveloppe, où il peut occuper un site quasi-équatorial.



γ) L'étude des spectres I.R. de divers dialcoyl-1,2 cyclopentanes [10] permet de distinguer l'isomère *cis* de l'isomère *trans*, par leur absorption spécifique dans la région des basses fréquences ($570\text{-}650\text{ cm}^{-1}$). De plus, l'écart entre les fréquences des deux isomères, dans la région 1150 cm^{-1} , diffère suivant la nature des substituants alcoyles, suggérant que l'effet d'encombrement stérique, très marqué pour le *cis* diméthyl-1,2 cyclopentane, décroît quand le nombre d'atomes de carbone de l'un des groupements alcoyles linéaires augmente (il est faible pour le *cis* méthyl-1 propyl-2 cyclopentane).

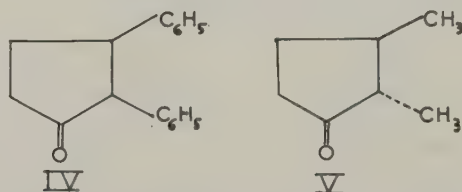
3/ La mesure des moments dipolaires est très précieuse pour l'étude des α-halo-cétones ; le moment dipolaire d'une α-halo-cétone dépend en effet de l'angle entre les liaisons C-O et C-H. Ainsi, BRUTCHER et coll. [4] ont complété leur étude des α-halo-cyclopentanones en comparant le moment dipolaire expérimental au moment dipolaire calculé à partir des modèles géométriques C_s et C_2 .

4/ Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont de plus en plus utilisés pour l'analyse conformationnelle des molécules flexibles [2]. On peut, en abaissant la température, ralentir l'équilibration entre plusieurs conformations ; on distingue alors des protons dont les signaux étaient confondus à température ordinaire. Ainsi, le signal dû au proton $-H_{CX}$ des chloro- et bromo-cyclohexanes [11] est un singulet à température ordinaire, qui s'élargit à -40° et se résout en deux pics au-dessous de -55° ; ces deux pics sont dus au proton dans les deux conformations possibles du cyclohexane, où l'halogène est axial ou équatorial, et qui s'échangent très rapidement à température ordinaire.

En étudiant divers α, β -diphénylcycloalkanes, entre autres les diphényl-1,2-cyclopentanes, CURTIN et coll. [12] ont établi des relations purement empiriques entre les déplacements chimiques des protons aromatiques et des protons en α du phényle. Ils distinguent ainsi les isomères *cis* et *trans*, sans pourtant pouvoir relier ces déplacements chimiques à la géométrie des molécules.

D'autre part, on sait que la constante de couplage entre deux hydrogènes portés par des carbones adjacents dépend de l'angle dièdre entre les liaisons C-H de ces hydrogènes [13].

Nous avons essayé d'utiliser les spectres de R.M.N. des cyclopentanones substituées (IV) et (V) pour déterminer l'angle entre les substituants en α et β du carbonyle.



Mais, là encore, ces spectres se sont révélés trop complexes pour être interprétés sans faire appel à des techniques de calcul difficiles.

5/ La règle de Von AUWERS-SKITA [14 a] est l'une des plus anciennement utilisées pour la détermination des structures d'isomères cycliques. ALLINGER l'a revue de façon approfondie et l'a précisée dans l'énoncé suivant [14 b] :

Règle conformationnelle : "Etant donnés des stéréoisomères cycliques, qui ne diffèrent pas par leur moment dipolaire, l'isomère qui a le plus petit volume moléculaire est celui qui a la plus grande enthalpie".

L'expression "volume moléculaire" recouvre un ensemble de propriétés qui sont, de façon plus ou moins évidente, fonction du volume moléculaire : densité, indice de réfraction, point d'ébullition, réfractivité moléculaire. L'enthalpie est la grandeur thermodynamique qui se reflète dans ces propriétés physiques, et cette expression doit être préférée à celle, moins précise, de stabilité.

Cette règle ne s'applique pas bien aux cyclopentanols substitués : CALAS [15] a constaté qu'elle est valable pour les deux isomères de la dihydrocam-

phorone, mais non pour les méthyl-3 cyclopentanol et les dihydrocamphorols *cis* et *trans*, dont les constantes physiques sont d'ailleurs extrêmement voisines.

b) PROPRIETES CHIMIQUES DOMINEES PAR LES FACTEURS STERIQUES

Avant le développement des méthodes physiques énumérées ci-dessus, l'étude de l'isomérisation *cis*, *trans* des corps cycliques a été systématisée de façon remarquable par VAVON [16]. Sa méthode, fondée sur la notion d'empêchement stérique, reposait sur des mesures comparatives des vitesses de réaction d'épimères, pour des réactions où le facteur stérique joue un rôle prépondérant. Nous reviendrons plus loin sur ses résultats relatifs aux cyclopentanol α -substitués.

L'analyse conformationnelle a permis de rapporter directement la réactivité et la stabilité relative des épimères à leurs conformations respectives [1]. Après l'étude des systèmes rigides, l'étude plus complexe des systèmes mobiles s'est rapidement développée, essentiellement en série cyclohexanique [17]. Nous ne considérerons ici qu'un seul point de ce très vaste sujet : l'équilibration directe des alcools par l'isopropylate d'aluminium et l'alcool isopropylique, et l'équilibration des cétones en milieu alcalin. En effet, ces deux méthodes ont été fréquemment utilisées par les auteurs et par nous-mêmes, dans l'étude conformationnelle de dérivés du cyclopentane.

α) L'équilibration des alcools peut être obtenue par réaction prolongée avec l'isopropylate d'aluminium et l'alcool isopropylique, auxquels il faut ajouter une trace de cétone : la réaction procède en effet par une oxydo-réduction réversible du type MEERWEIN-PONNDORF-OPPENAUER [18]. Ce sont les alcools eux-mêmes qui sont équilibrés dans cette réaction [19] ; les sels d'aluminium de ces alcools ne peuvent exister qu'en très faible concentration, puisqu'ils sont en équilibre avec les sels d'aluminium de l'alcool isopropylique présent en large excès.

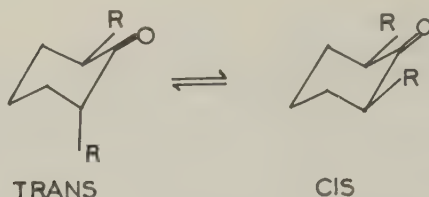
Par contre, comme plusieurs auteurs l'ont souligné [20], l'équilibration par divers métaux alcalins donne des mélanges dont la composition ne correspond pas en général à l'équilibre thermodynamique entre les alcools libres, mais traduit l'équilibre entre des complexes du type alcoolate et dépend par suite du métal.

Une fois mesurée la constante d'équilibre K entre les deux alcools épimères, on calcule leur différence d'énergie par application de la formule classique :

$$\Delta F = - RT \ln K$$

β) L'équilibration de cyclohexanones substituées appropriées en solution alcaline, a permis l'étude des effets conformationnels associés à la présence d'un groupement alcoyle en α ou β du carbonyle, dans la cyclohexanone (effets alcoyl-2 et alcoyl-3 cétone [22] [23])(⁶).

Citons, entre autres, le travail récent de RICKBORN [21], qui a étudié l'équilibre des cyclohexanones *cis* et *trans* α, α' -disubstituées.



Il a montré que l'effet alcoyl-2 cétone est négligeable pour un substituant méthyle et plus important pour un isopropyle ou un *ter*-butyle, confirmant ainsi les résultats d'ALLINGER et coll. (22).

Quand la cétone étudiée a un centre d'activité optique stable, et un autre *labile* en α du carbonyle, (qui peut être épimérisé par passage à l'énol), le processus d'équilibration peut être suivi par des mesures polarimétriques [24]. La détermination de la composition du mélange à l'équilibre suppose connus les pouvoirs rotatoires des isomères purs.

Nous avons utilisé à plusieurs reprises cette méthode pour des cyclopentanones substituées optiquement actives.

II - METHODE D'ANALYSE CONFORMATIONNELLE PROPRE AUX COMPOSES OPTIQUEMENT ACTIFS.

Depuis quelques années, l'étude de la dispersion rotatoire anormale des composés optiquement actifs a permis de résoudre de nombreux problèmes stéréochimiques, de définir des conformations privilégiées et de montrer l'existence d'équilibres conformationnels [25] [26] [27]. La dispersion rotatoire est en effet un phénomène maintenant facile à mesurer et très sensible à de faibles modifications structurales.

- (*) La présence d'un radical alcoyle en position équatoriale en α d'un carbonyle, donc éclipsant ce carbonyle, donne lieu à une énergie d'interaction. Il en résulte que l'augmentation d'énergie due au passage de ce substituant à la position axiale est moindre que celle que l'on calcule en tenant compte uniquement des interactions 1, 3. Ce phénomène constitue "l'effet alcoyl-2 cétone".



D'autre part, dans une cyclohexanone, les interactions entre substituants axiaux sont diminuées par la présence d'un carbonyle en 1, puisque sur une des faces de la molécule, il n'y a plus que deux sites axiaux en 3 et 5, au lieu de trois. La décroissance correspondante de l'énergie d'interaction non liée est appelée "effet alcoyl-3 cétone".

Pour un traitement quantitatif de l'effet Cotton, l'intérêt se tourne plutôt vers le dichroïsme circulaire. Les phénomènes du dichroïsme circulaire et de la biréfringence circulaire sont étroitement liés. Le premier a trait à l'absorption inégale par le milieu optiquement actif des lumières polarisées circulairement droite et gauche, absorption qui varie avec la longueur d'onde ; le second correspond à une différence des indices de réfraction du milieu pour les lumières polarisées circulairement droite et gauche, et varie également avec la longueur d'onde. Les deux effets se produisent simultanément ; leur interdépendance est exprimée, du point de vue théorique, par des relations de type KRONIG-KRAMER. Grâce à ces relations, la "force rotationnelle" $[R_K]$, qui caractérise le dichroïsme circulaire pour une certaine transition K, au point de vue de son intensité et de son signe, est aussi une mesure, en signe et en amplitude, de la contribution de cette transition à la dispersion rotatoire. Son signe est le signe de l'effet Cotton^(*).

a) Application de la règle des octants aux cyclopentanones flexibles.

Les données expérimentales accumulées depuis quelques années concernent surtout des cyclohexanones saturées appartenant à des systèmes rigides polycycliques (stéroïdes, terpènes) ; leur étude a conduit à l'énoncé d'une règle simple, qui relie la dispersion rotatoire des cétones dans la région de leur maximum d'absorption à la disposition dans l'espace des groupements qui entourent le carbonyle [28]. Considérons un groupement carbonyle, situé le long de l'axe des z , et les groupements qui lui sont reliés a et b , dans un plan yz , dans un système de coordonnées (x, y, z) , l'origine étant au milieu de la liaison $C = O$ (fig. 1)

Règle des octants [28] : le signe de la contribution qu'un atome situé au point P (x, y, z) apporte à la dispersion rotatoire anormale varie comme le produit $x y z$ de ses coordonnées.

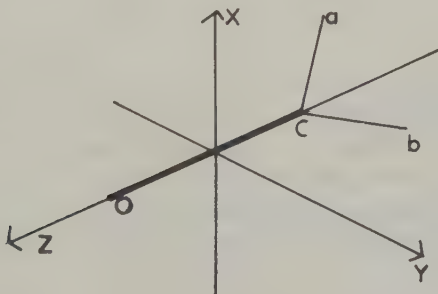


Figure 1

(*) Dans [27], on trouvera une discussion détaillée sur l'emploi comparé de ces deux méthodes très voisines.

Pour la définition précise de $[R_K]$ et son calcul à partir des courbes de dichroïsme circulaire, voir la référence [25], chapitre 12.

L'espace autour d'un carbonyle, disposé dans le système de coordonnées de la figure 1, est divisé par les axes en 8 octants ; la position d'un atome dans quatre de ces octants apporte une contribution positive à la dispersion rotatoire anormale, et négative pour les quatre autres octants. Une projection des octants sur le plan (x, y), le long de l'axe des z donne la figure suivante :

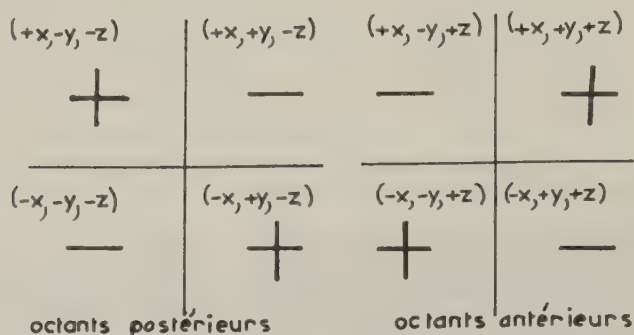


figure 2

Les effets d'atomes disposés sur les axes de projection, ou symétriquement par rapport aux axes sur les diagrammes d'octants, se détruisent.

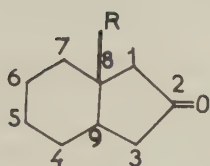
La règle des octants a été appliquée jusqu'ici presque exclusivement aux cyclohexanones. Cependant, rien ne s'oppose à son application à d'autres types de cétones [28]. Dans des travaux récemment publiés, la règle des octants a été utilisée avec succès pour des cycloheptanones [29] [30], des cyclobutanones [31] et des cyclopentanones rigides [32]. La principale difficulté réside dans la détermination des conformations privilégiées, dont la projection en diagramme d'octants doit permettre de prévoir le sens de l'effet Cotton.

KLYNE [32] a étudié de façon systématique les courbes de D.R. de *cyclopentanones rigides* accolées à des cyclohexanes (hexahydroindanones, cycle D et A-nor des stéroïdes). Il interprète le signe et l'amplitude de l'effet Cotton, en supposant le cyclopentane déformé^(*).

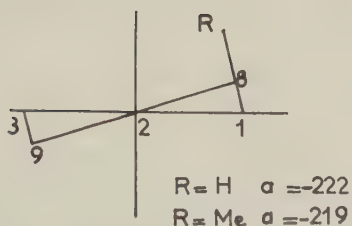
Ainsi, pour la *trans* hexahydroindanone-2, il propose une conformation demi-chaise, où deux atomes (8 et 9) sont nettement hors du plan moyen dans des octants négatifs^(**).

(*) Dans tout ce qui suit, les projections en diagramme d'octants ne font intervenir que les *octants postérieurs* [25], comme on peut s'en assurer aisément sur les modèles de DREIDING des molécules.

(**) Par convention [26], on appelle amplitude moléculaire de l'effet Cotton a la différence entre la rotation moléculaire à l'extremum de plus grande longueur d'onde (Φ_1) et la rotation moléculaire à l'extremum de plus courte longueur d'onde (Φ_2), divisée par 100 $a = 10^{-2}[(\Phi_1) - (\Phi_2)]$. a est une mesure grossière de l'effet Cotton, immédiatement accessible à partir de la courbe de dispersion rotatoire, alors que la détermination de R à partir de cette courbe exige un calcul délicat.



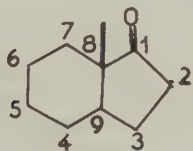
VI



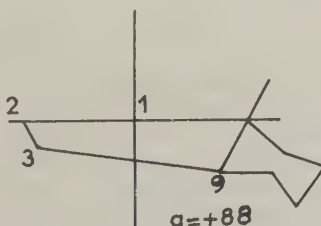
(C-4, 5, 6, 7 sont approximativement derrière C-3, 9, 8, 1 respectivement).

L'effet Cotton important de VI ($a \sim -200$) est à peine modifié par le remplacement par un méthyle de l'hydrogène en 8.

Pour la *trans* hexahydroindanone-1, il propose une conformation où un seul atome (9) est nettement hors du plan moyen dans un octant positif.



VII



Il suggère que l'asymétrie du carbonyle est liée ici à la *déformation du cyclopentane lui-même*, qui constitue un effet "du premier ordre" ; dans le cas du cyclohexane, le cycle est parfaitement symétrique autour du carbonyle et l'asymétrie est due aux substituants qui exercent un effet du "deuxième ordre". L'étude des courbes de D.R. d'une vingtaine de stéroïdes, considérés comme des hexahydroindanones "étendues", confirme ces vues : la contribution la plus importante à l'effet Cotton provient du noyau cyclopentanonique déformé [32].

Dans le cas des cyclopentanones *flexibles*, il y a d'après nos calculs plusieurs conformations de stabilité comparable en équilibre, qui ont chacune un effet Cotton d'amplitude et de signe déterminés. L'effet global observé est la moyenne pondérée des contributions individuelles.

La détermination "a priori" du signe de l'effet Cotton comporte donc plusieurs étapes :

- on classe d'abord les conformations par ordre de stabilité (ou d'abondance) décroissante, d'après les résultats des calculs, et ne considère par la suite que celles dont l'énergie ne dépasse pas $E_{\min} + 2k. \text{ cal}$ (voir chap. 1).

- on projette ces conformations en diagramme d'octants et détermine le *signe* de l'effet Cotton pour chacune d'elles ; on considère d'abord pour cela la déformation du noyau, en adoptant l'hypothèse qu'elle constitue l'effet prépondérant. En se référant aux travaux de KLYNE [32], on connaît également un *ordre de grandeur* de l'amplitude de l'effet Cotton, lié à une con-

formation donnée. Les contributions des substituants sont souvent plus difficiles à prévoir.

- on compose les différentes contributions. Quand elles sont de même signe pour toutes les conformations, on peut prévoir sans ambiguïté un effet Cotton résultant de ce signe et de forte amplitude. Par contre, quand les contributions sont de signes différents, l'interprétation est plus délicate : on suppose des contributions égales (en première approximation) pour toutes les conformations enveloppe d'une part, demi-chaise d'autre part, et utilise le classement des conformations par ordre d'abondance pour déterminer le sens de l'effet global. Son amplitude est évidemment moins grande que dans le premier cas.

Cette méthode peu rigoureuse n'est qu'une première approche d'un problème difficile. Elle nous a pourtant permis de prévoir correctement le signe de l'effet Cotton de toutes les cyclopentanones étudiées.

b) Mise en évidence d'équilibres conformationnels.

L'effet Cotton trouve une application importante dans l'étude quantitative des systèmes mobiles mettant en jeu des composés optiquement actifs. Plusieurs auteurs [33] [34 a] [35] ont observé que, pour certains corps, un changement de solvant à température constante entraîne une modification de l'effet Cotton, qui a été attribuée à un changement dans la position d'un équilibre conformationnel. La détermination quantitative de cet équilibre exige que l'on connaisse l'effet Cotton des rotamères purs ; c'est parfois possible par comparaison avec des corps de référence, en appliquant le principe de l'additivité des effets Cotton (34 b), (53).

Plusieurs travaux récents de DJERASSI et coll. [36], [37], [38] portent sur l'effet d'un abaissement de température sur les courbes de dichroïsme circulaire. D'après eux, la variation du dichroïsme circulaire avec la température, dans un solvant donné, traduit l'existence de plusieurs rotamères en équilibre ; un abaissement de température augmente l'abondance des rotamères les plus stables, dont l'effet Cotton devient donc prépondérant.

Les cyclopentanones optiquement actives que nous avons préparées ont été étudiées par cette méthode, en collaboration avec DJERASSI. Comme nous le verrons par la suite, les résultats obtenus confirment l'existence d'un équilibre conformationnel à température ordinaire.

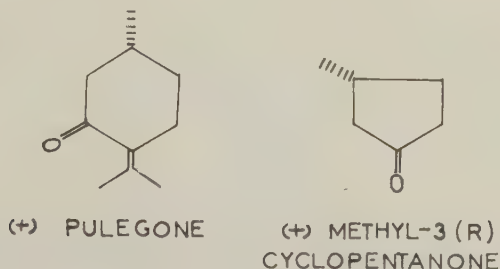
III - PROBLEMES STEREOCHIMIQUES ET CONFORMATIONNELS RELATIFS A DES DERIVES CONNUS DU CYCLOPENTANE.

Nous avons décrit jusqu'ici deux voies d'accès essentiellement différentes à la connaissance des conformations moléculaires : d'une part la détermination a priori, par un calcul d'énergie, des conformations les plus stables, d'autre part un ensemble de méthodes, physiques et chimiques, qui servent à analyser les effets les plus accessibles de l'existence de conformations privilégiées. Nous allons maintenant illustrer ces deux types de méthodes en les appliquant à quelques dérivés connus du cyclopentane.

a) Méthyl-3 cyclopentanone.

La (+) méthyl-3 cyclopentanone présente un effet Cotton positif, d'amplitude $a = + 86$ [39]. Son mode de formation à partir de la (+) pulégone,

par une suite de réactions qui ne touche pas le centre d'asymétrie, fixe la configuration absolue du méthyle, qui est R [40].



Si l'on suppose la molécule plane et la représente en diagramme d'octants, le méthyle se projette dans un octant négatif ; on conclut donc à un effet Cotton négatif, en contradiction avec le résultat expérimental(*).

Nous avons essayé d'interpréter l'effet Cotton de la méthyl-3 cyclopentanone en tenant compte de la déformation du cycle :

L'amplitude de l'effet Cotton de la (+) méthyl-3 cyclopentanone ($a = + 86$) est environ cinq fois plus grande que celle de la (+) méthyl-3 cyclohexanone ; par ailleurs, elle est tout-à-fait comparable à celle de la (-) isopropényl-3 cyclopentanone ($a = - 91$). Ceci confirme que le rôle prépondérant dans la dissymétrie de la molécule est joué par la déformation du cycle et non par le substituant lui-même. Cette amplitude est cependant modérée par rapport à celle de l'effet Cotton de la *trans* hexahydroindanone-2 ($a = - 220$) : il est donc peu probable que la (+) méthyl-3 cyclopentanone existe sous une seule conformation demi-chaise à température ordinaire (comme on pourrait le penser d'après les travaux de BRUTCHER et coll. [4]), car on s'attendrait alors à un effet Cotton plus important.

L'hypothèse que la méthyl-3 cyclopentanone existe sous plusieurs conformations stables à l'équilibre rend compte du signe de l'effet Cotton observé, mais ne permet pas non plus d'interpréter son amplitude.

Nous avons réuni dans le tableau I les résultats partiels de nos calculs. Nous avons attribué aux différentes conformations une contribution positive ou négative, suivant que la déformation du cycle est dans un octant positif ou négatif, sans tenir compte de la position du méthyle en première approximation. Les deux conformations de plus basse énergie [1] et [2] ont des effets Cotton de sens opposé, dont on peut supposer qu'ils s'annulent. Par contre, les conformations [3] et [5], plus stables que [4] et [6] respectivement, permettent de prévoir le signe de l'effet Cotton observé.

D'autre part, nous avons calculé les populations moléculaires dans les différentes conformations (par la méthode exposée au chapitre I). Le faible excès de conformations à contribution positive explique mal l'amplitude assez importante de l'effet Cotton observé.

 (*) De même, la (-) isopropényl-3 cyclopentanone, de configuration absolue S, présente un effet Cotton négatif, d'amplitude $a = - 91$ [41], alors qu'on s'attendrait à un effet positif par application de la règle des octants à la molécule plane.

(+) METHYL - 3(R) CYCLOPENTANONE

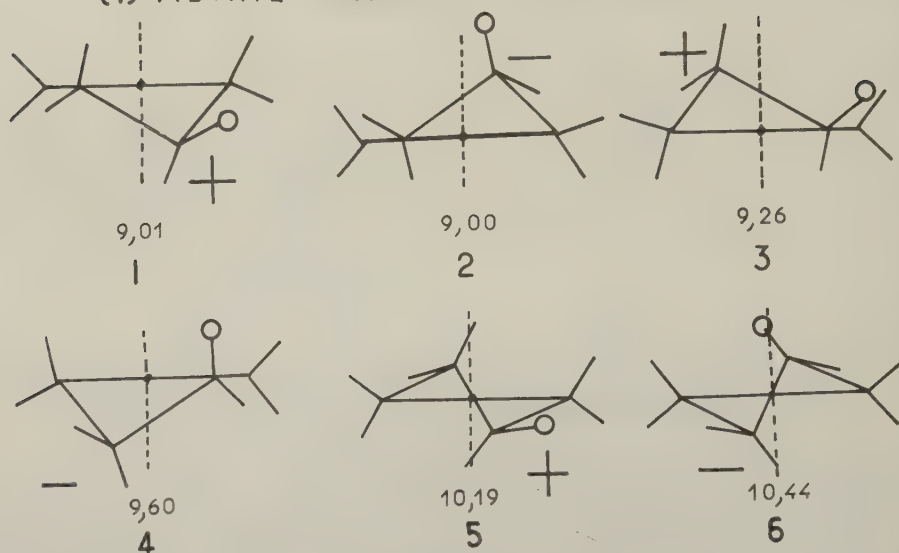


tableau I

Conformation	1 + 2	3 (+)	4 (-)	5 (+)	6 (-)
Population en %	60	21	11,6	4,3	2,8

Nous avons alors envisagé la déformation du cycle sous son aspect dynamique, en étudiant les variations d'énergie de la molécule au cours de la pseudo-rotation. Il faut pour cela définir l'itinéraire de la pseudorotation, c'est-à-dire la succession des conformations adoptées par le cycle. Dans ce qui suit, nous prenons pour exemple la famille des conformations enveloppe (fig. 3) ; le raisonnement pour les conformations demi-chaise (fig. 3 bis) est en tous points analogue^(*).

Partons d'un état initial (état 1) où la déformation maximum du cycle (ou "pointe de l'enveloppe") est en 1, orientée vers le haut, et coïncide avec le carbonyle. Le méthyle, en 3, a une orientation bissectionnelle ; le dièdre w_3 que nous choisissons arbitrairement pour variable, a la valeur 0° ; les valeurs des autres dièdres figurent dans le tableau ci-contre^(**).

(*) On peut aussi envisager un itinéraire de pseudo-rotation passant alternativement par des conformations enveloppe et demi-chaise. Sa description est plus compliquée et son étude n'apporte pas de résultat supplémentaire.

(**) Nous ne donnons ici que les valeurs des dièdres de torsion, avec la convention de signe indiquée p. 22. Les angles au sommet du pentagone varient en même temps, de façon que, dans chacun des états 1, 2, 3 ..., l'enveloppe ait les paramètres de la forme C_5 de Pitzer.

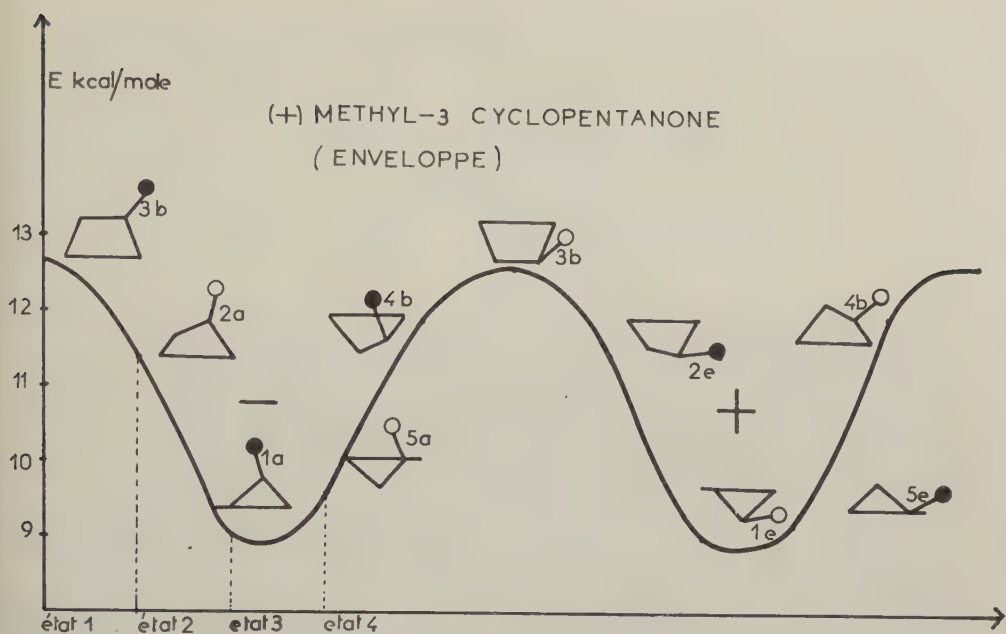


Figure 3

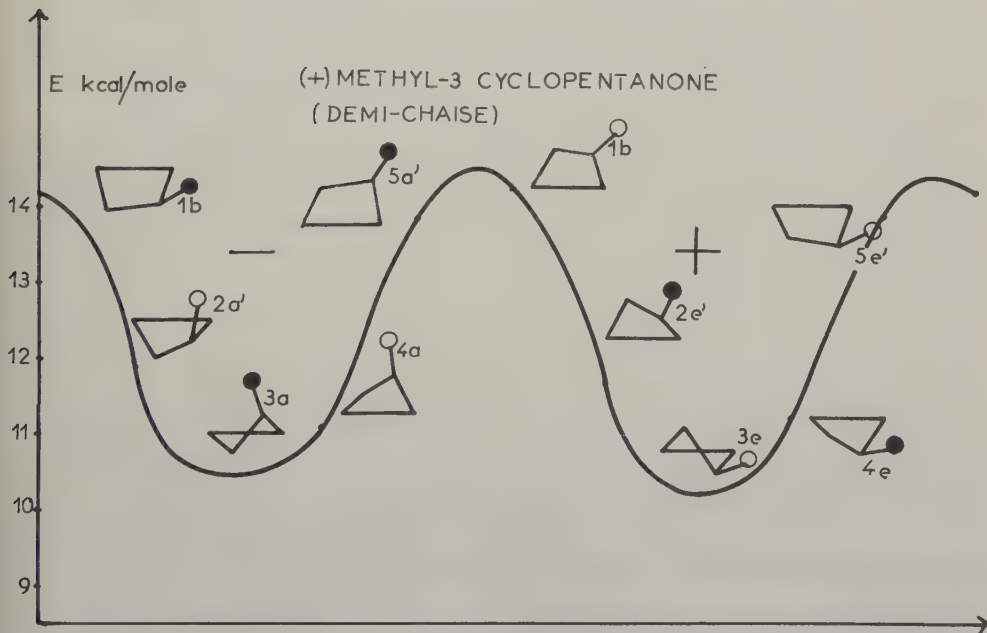


figure 3 bis

	w_1	w_2	w_3	w_4	w_5
Etat 1	46°, 1	- 28°, 6	0	28°, 6	- 46°, 1
Etat 2	46°, 1	- 46°, 1	28°, 6	0	- 28°, 6
Etat 3	28°, 6	- 46°, 1	46°, 1	- 28°, 6	0
etc...					

Quand w_3 augmente progressivement jusqu'à la valeur 28°, 6, l'ensemble du cyclopentane se déforme de façon continue, jusqu'à ce que les autres dièdres atteignent les valeurs indiquées dans le tableau (état 2). Ce système d'angles correspond à une enveloppe image de la précédente dans un miroir (tous les angles ont des valeurs opposées à celles qui caractérisent l'enveloppe de l'état 1). La pointe de l'enveloppe est orientée vers le bas ; le méthyle occupe un site 2 a.

Dans l'étape suivante, le dièdre w_3 augmente jusqu'à la valeur 46°, 1. Le méthyle vient occuper un site 1 a dans une enveloppe dont la pointe est orientée vers le haut (état 3), etc.

On peut suivre ainsi de proche en proche les changements de position et d'orientation du méthyle au cours d'un cycle complet de pseudo-rotation. Les données de nos calculs permettent de représenter les variations d'énergie de la molécule au cours de la pseudo-rotation : en abscisse, nous portons de façon conventionnelle les étapes successives de la déformation, dans l'ordre défini ci-dessus, et en ordonnée les valeurs de l'énergie correspondantes^(*) (fig. 3). L'examen de la courbe ainsi tracée, qui ressemble grossièrement à une sinusoïde, met en évidence les points suivants :

1/ La barrière de potentiel, inférieure à 4 k. cal/mole, ne constitue qu'une entrave minime à la pseudo-rotation.

2/ Dans la première partie de la courbe, le méthyle occupe des sites de type axial ; les conformations correspondantes ont des contributions négatives à l'effet Cotton (si l'on tient compte uniquement de la déformation du cycle). Dans la deuxième partie de la courbe, le méthyle occupe des sites de type équatorial et les conformations correspondantes ont des contributions positives à l'effet Cotton.

3/ La courbe comporte deux "creux" d'énergie ; le deuxième, qui correspond aux conformations où le méthyle est équatorial, est à peine plus prononcé que le premier. Or, c'est la différence de profondeur entre ces "creux" qui doit rendre compte de la prédominance à l'équilibre des formes à contribution positive, se traduisant par un effet Cotton positif d'amplitude moyenne. Nous sommes donc amené à conclure que nos calculs sousestiment la différence d'énergie entre les conformations où le méthyle est axial et celles où il est équatorial. Plusieurs explications sont possibles :

a) Les modèles de PITZER et DONATH sont très différents des conformations effectivement adoptées au cours de la pseudo-rotation par des

(*) On peut comparer cette courbe à celles qui représentent la variation d'énergie de l'éthane et du butane, en fonction de l'angle dièdre de rotation interne (voir p. 13).

cyclopentanes substitués. Pour éclaircir ce point, nous avons fait une étude particulière du cas de la méthyl-3 cyclopentanone. Nous avons calculé l'énergie de différents systèmes d'enveloppe(*) en appliquant la méthode développée au chapitre I (ce qui a exigé des modifications mineures du programme de calcul). Nous avons ainsi constaté que, pour des enveloppes où aucun dièdre ne dépasse 47°, les énergies calculées ont des valeurs tout-à-fait comparables ; les énergies des formes enveloppe de PITZER se classent parmi les plus basses. D'autre part, on trouve dans tous les cas que la conformation la plus stable où le méthyle est axial et la conformation la plus stable où le méthyle est équatorial ont, à 0,15 k, cal/mole près, la même énergie. Le choix des modèles de PITZER ne semble donc pas en cause.

b) La fonction potentielle choisie pour représenter les forces répulsives n'est peut-être pas suffisamment sensible à de faibles variations des distances interatomiques au voisinage de son minimum.

c) Nous avons négligé dans nos calculs le facteur entropique. Or, au passage du méthyle de la position axiale à la position équatoriale, la diminution d'enthalpie de la molécule s'accompagne d'une augmentation d'entropie, (le méthyle acquérant plus de liberté de rotation) et l'effet total est une variation d'énergie libre accrue.

Quoiqu'il en soit, la différence d'énergie entre conformations à contribution positive et conformations à contribution négative est certainement faible. En effet, comme nous l'avons déjà indiqué, PITZER et DONATH(**) ont évalué à 0,54 k, cal/mole la variation d'énergie associée au passage du méthyle de la position équatoriale à la position axiale dans le méthylcyclopentane(***)

On peut également mettre en cause nos connaissances sur l'effet Cotton. Si l'on sait maintenant prévoir avec certitude le signe de l'effet Cotton des cyclohexanones, l'interprétation quantitative de son amplitude en fonction de la nature et de la position des substituants en est encore à ses débuts.

L'étude du dichroïsme circulaire à basse température de la (+) méthyl-3 cyclopentanone apporte une preuve expérimentale de sa mobilité conformationnelle. DJERASSI et coll. [36] ont observé une augmentation de la force rotationnelle ($[R]^{-192^\circ} = 8,72$ au lieu de $[R]^{25^\circ} = 5,30$), qui "traduit un équilibre conformationnel à température ordinaire".

Effectivement, on peut concevoir qu'à basse température, le poids des conformations [1] [3] et [5] augmente par rapport au poids des formes qui ont une contribution négative, d'où l'accroissement du dichroïsme circulaire(****).

(*) Nous avons choisi les enveloppes définies par HENDRICKSON comme donnant une énergie minimum pour le cyclopentane lui-même (voir la référence 9 du chapitre I).

(**) Voir référence [11] du chapitre I.

(***) Pour les cyclopentanones plus substituées que nous avons étudiées, nous n'avons pas rencontré ces difficultés dans l'interprétation de l'effet Cotton.

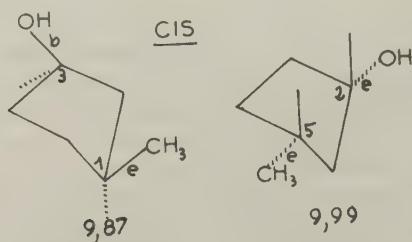
(****) J. H. BREWSTER a donné une explication du pouvoir rotatoire positif de la méthyl-3 (R) cyclopentanone, au moyen d'une "règle de dissymétrie conformationnelle" [42], exposée en détail dans [43].

Signalons aussi le calcul, à partir de considérations théoriques, de la rotation moléculaire partielle de la méthyl-3 cyclopentanone pour sa bande d'absorption à 295 mμ, par KAUZMANN, WALTER et ERING [44].

b) Méthyl-3 cyclopentanols.

Dans le cadre d'une étude sur les effets stériques dans les cyclopentanes substitués, FUCHS et HABER [45] ont préparé les méthyl-3 cyclopentanols, *cis* et *trans*, et les ont équilibrés par action de l'isopropylate d'aluminium dans l'alcool isopropylique. Ils annoncent que, d'après des expériences préliminaires, l'équilibre entre les deux isomères est "quelque peu en faveur" de l'isomère *trans*. Nos calculs indiquent des stabilités comparables pour les deux alcools (fig. 4) :

Les conformations les plus stables pour la forme *cis* sont :



et, pour la forme *trans* :

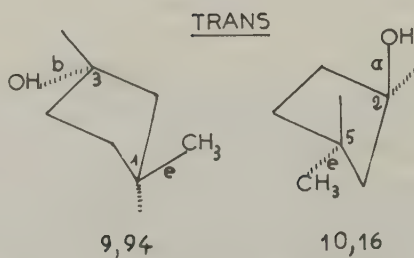


figure 4.

Au contraire, pour les diméthyl-1,3 cyclopentanes *cis* et *trans*, plusieurs auteurs ont calculé sur la base de données thermodynamiques, que l'isomère *cis* est plus stable que l'isomère *trans*, d'environ 0,5 k.cal/mole [47][48]. Nos calculs recourent qualitativement ce résultat :

En effet, nous trouvons que la conformation la plus stable pour l'isomère *cis* est [1] (figure 5), avec une énergie de 10,21 k. cal/mole.

La conformation correspondante pour le dérivé *trans* [3] a une énergie de 10,63 k. cal/mole, d'où une différence de 0,42 k. cal/mole en faveur de l'isomère *cis*.

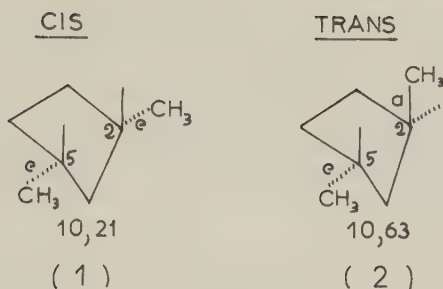
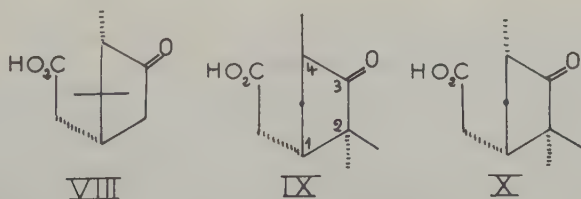


Figure 5

On peut essayer d'expliquer la différence entre le cas du méthyl-3 cyclopentanol et celui du diméthyl-1,3 cyclopentane en examinant les facteurs qui interviennent dans le calcul de l'énergie des molécules. Dans les deux cas, le calcul indique la conformation de plus basse *énergie de torsion* ; pour le diméthyl-1,3 cyclopentane, c'est la conformation enveloppe où les substituants occupent les sommets 2,5 (fig. 5); pour le méthyl-3 cyclopentanol, c'est la conformation enveloppe où les substituants occupent les sommets 1,3, suivie par celle où ils occupent les sommets 2,5 (fig. 4). Au point de vue des *interactions non liées*, le *cis* diméthyl-1,3 cyclopentane est favorisé par rapport à son isomère *trans* : en effet, dans la conformation indiquée ci-dessus [1], les deux méthyles peuvent occuper des positions de type équatorial, alors que, pour l'isomère *trans*, l'un des méthyles est axial [2]^(*). Pour le méthyl-3 cyclopentanol, dans toutes les conformations indiquées ci-dessus, le méthyle est équatorial. L'hydroxyle est équatorial ou bissectionnel pour l'isomère *cis*, axial ou bissectionnel pour l'isomère *trans* ; mais l'on sait, d'après le calcul des "valeurs A" pour les cyclohexanols, que l'OH donne lieu à de faibles énergies d'interaction [3]. On peut donc s'attendre à des stabilités comparables pour les deux isomères.

c) Acides (oxo-3 triméthyl-2, 2, 4 cyclopentyl) acétiques et (oxo-3 triméthyl-2, 5, 5 cyclopentyl) acétique.

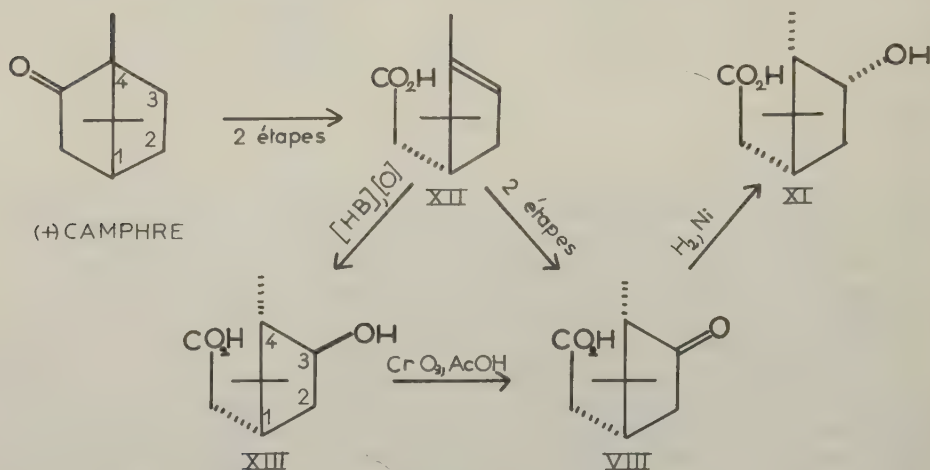
Dans des publications récentes, M. HARISPE, J. JACQUES et coll. [49] [50] ont étudié la stéréochimie des cyclopentanones substituées optiquement actives (VIII), (IX) et (X).



(*) De même, le diméthyl-1,3 cyclohexane *cis* où les deux méthyles peuvent occuper simultanément des sites équatoriaux, est plus stable que l'isomère *trans*, où l'un des méthyles est équatorial et l'autre axial (voir référence [3], p. 214).

C'est l'impossibilité d'interpréter leurs courbes de D.R. en faisant appel à un modèle plan pour le cyclopentane, qui a été à l'origine de notre travail. L'étude des conformations privilégiées de ces molécules permet par contre de confirmer leur stéréochimie et de prévoir le sens de l'effet Cotton.

1/ Acide campholonique (VIII).



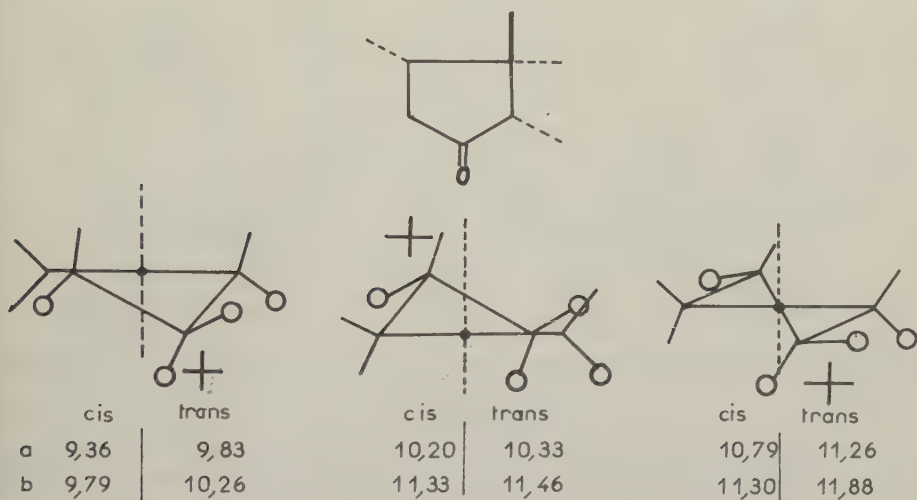
La préparation de l'acide (+) campholonique (VIII) à partir du (+) camphre, sans que le carbone asymétrique (1) soit touché, fixe la configuration absolue de la chaîne acétique. La méthode de détermination des configurations absolues des hydroxyles secondaires de A. HOREAU [51] permet de conclure que l'hydroxyle et la chaîne acétique sont en *cis* dans l'acide campholonique (XI), connaissant la configuration absolue en (1). Cependant, la configuration du méthyle n'est pas établie de façon sûre : on peut seulement penser que, lors de l'hydrogénation de (VIII) en (XI), l'arrivée de l'hydrogène se fait du côté opposé au méthyle, donc que le méthyle et l'hydroxyle sont *cis* l'un par rapport à l'autre dans (XI). D'autre part, le céto-acide (VIII) étant préparé dans des conditions équilibrantes, le méthyle a sa configuration la plus stable dans ce composé.

Dans un travail encore inédit de Mme CHRETIEN-BESSIERE et DESALBRE, l'acide (VIII) a été obtenu par une autre méthode : l'hydratation de l'acide campholénique (XII) par la méthode de H.C. BROWN [52], fournit un hydroxy-acide (XIII), dans lequel le méthyle et l'hydroxyle sont nécessairement *trans* [52]. Par la même méthode que ci-dessus [51], on constate que l'hydroxyle est en *trans* par rapport à la chaîne acétique, ce qui fixe la configuration relative, et également absolue, des trois centres d'asymétrie (1), (3), (4). L'hydroxy-acide (XIII) n'est pas identique à (XI), mais, par oxydation dans des conditions non équilibrantes, il fournit l'acide (+) campholonique (VIII). La configuration absolue de l'acide (+) campholonique se trouve donc entièrement démontrée.

Nos calculs d'énergie indiquent que le céto-acide où le méthyle et la chaîne acétique sont *cis* est plus stable que celui où ils sont *trans*, ce qui

confirme le fait que le méthyle occupe sa position la plus stable dans l'acide campholonique.

Considérons en effet les deux corps dans des conformations identiques, où les substituants occupent des sommets correspondants. Les résultats des calculs, effectués pour deux valeurs différentes de la barrière de rotation du méthylbutane (5,0 et 6,7 k. cal/mole), figurent dans le tableau II. On voit que les conformations du composé *cis* sont dans tous les cas plus stables que celles du *trans*.



The image shows chemical structures for campholonic acid and two sets of methylbutane conformations. The campholonic acid structure is a bicyclic ketone with a carboxylic acid group. Below it are two sets of methylbutane conformations, each showing *cis* and *trans* isomers in a chair-like conformation. The *cis* isomers have both methyl groups in axial positions, while the *trans* isomers have one axial and one equatorial methyl group. The energy values are given in kcal/mole.

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
a	9,36	9,83
b	9,79	10,26

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
a	10,20	10,33
b	11,33	11,46

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
a	10,79	11,26
b	11,30	11,88

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
a	11,92	12,63

ensuite 11,92 etc
12,63

BARRIÈRE de ROTATION a 5,0
DU METHYL-2 BUTANE b 6,7

tableau II

La courbe de D.R. de l'acide (+) campholonique montre un effet Cotton positif accentué ($a = +149$). Les calculs d'énergie permettaient de prévoir le sens de l'effet Cotton et sa forte amplitude. En effet, les conformations les plus stables ont toutes un effet Cotton positif (tableau II).

Comme dans le cas de la méthyl-3 cyclopentanone, nous avons tracé la courbe représentant la variation de l'énergie au cours de la pseudo-rotation (fig. 6). Cette courbe comporte un creux peu profond correspondant aux conformations de contribution négative et un creux profond correspondant aux conformations de contribution positive, séparés par une barrière de potentiel élevée (que nos calculs ne permettent pas d'évaluer avec précision). Ce schéma rend compte de façon satisfaisante du fort effet Cotton positif observé.

L'étude du dichroïsme circulaire de l'acide campholonique à basse température révèle un phénomène intéressant. A température ordinaire, la force rotationnelle est de $+10,7$; elle varie peu de 25° jusqu'à -79° , ce qui indique une distribution de population à peu près stationnaire dans cet intervalle de température. Cependant, à -192° , on observe une décroissance considérable de la force rotationnelle, ($[R]^{-192^\circ} = 1,6$), en même temps qu'apparaît un autre extremum de la courbe de dichroïsme circulaire, (à $272 \text{ m}\mu$

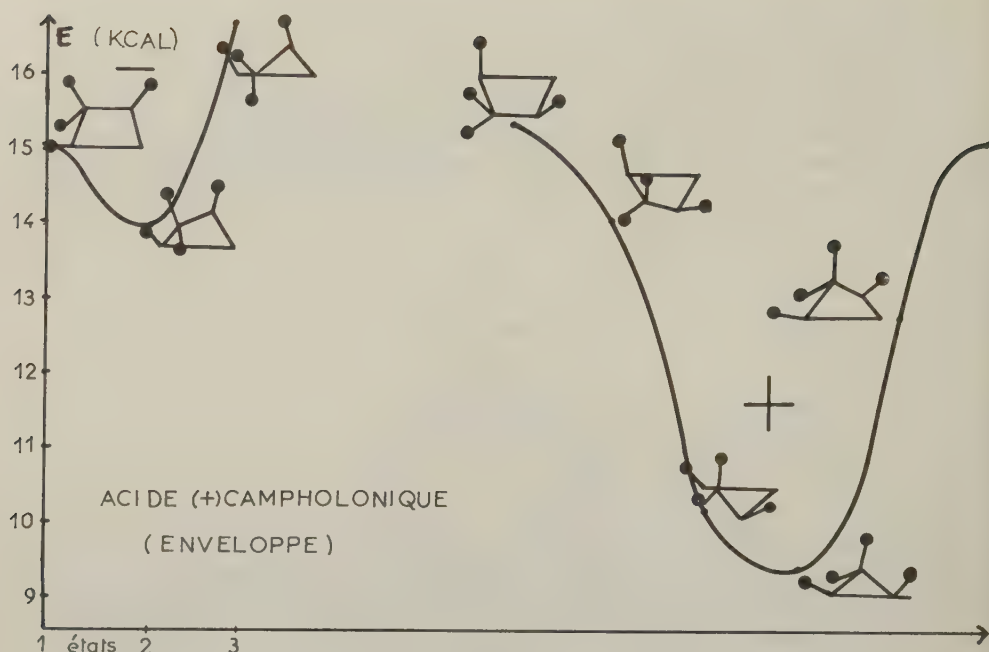


Figure 6

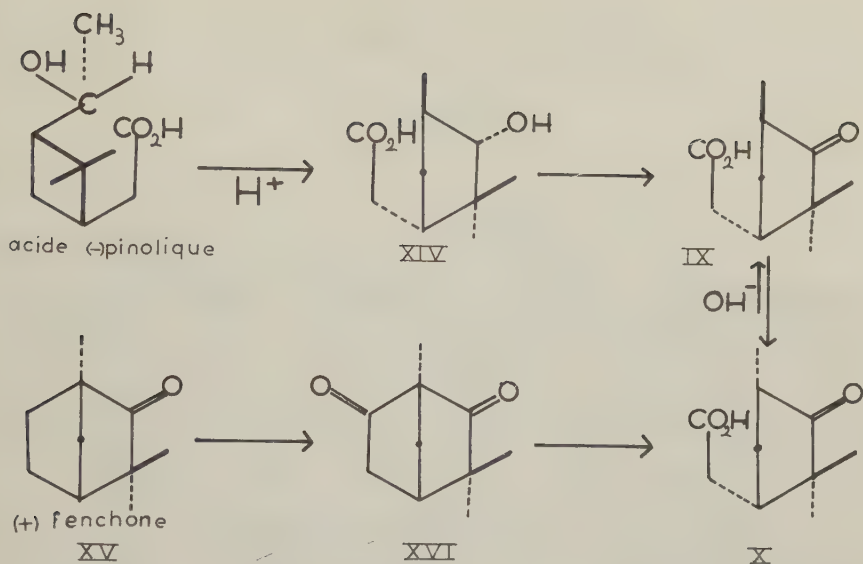
$[R]^{-192^\circ} = -0,32$). Une interprétation de ce phénomène est à rechercher, en tenant compte en particulier des effets de solvatation [37].

2) Acides (oxo-3 triméthyl-2, 2, 4 cyclopentyl) acétiques.

L'hydroxy-acide (XIV), obtenu par réarrangement de l'acide (-) pinoïque en milieu acide, est oxydé en céto-acide (IX). D'autre part, l'oxydation de la (+) fenchone (XV) fournit la céto-fenchone (XVI) qui, traitée par la soude, donne le céto-acide (X), épimère de (IX) : en effet, traité par la soude, le céto-acide (IX) est équilibré en un mélange qui contient environ 90-92 % du sel de l'acide (X) et 8 à 10 % du sel de l'acide (IX) (d'après le pouvoir rotatoire du mélange et des deux isomères purs).

La configuration absolue du carbone 1 est identique dans tous ces composés : c'est celle du carbone 1 de la (+) fenchone. En utilisant la même méthode que ci-dessus, on trouve que l'hydroxyle en 3 est *cis* par rapport à la chaîne acétique dans l'hydroxy-acide (XIV). Des considérations de mécanisme réactionnel permettent d'attribuer au méthyle une configuration *trans* par rapport à la chaîne acétique dans l'hydroxy-acide (XIV) : le méthyle est également *trans* par rapport à la chaîne acétique dans (IX), donc *cis* par rapport à la chaîne acétique dans son épimère (X).

La courbe de D.R. de (IX) présente un faible effet Cotton positif ($a = +27$), tandis que la courbe de D.R. de (X) présente un effet Cotton positif nettement marqué ($a = +96$).



Les résultats de nos calculs d'énergie figurent dans les tableaux III et IV (*).

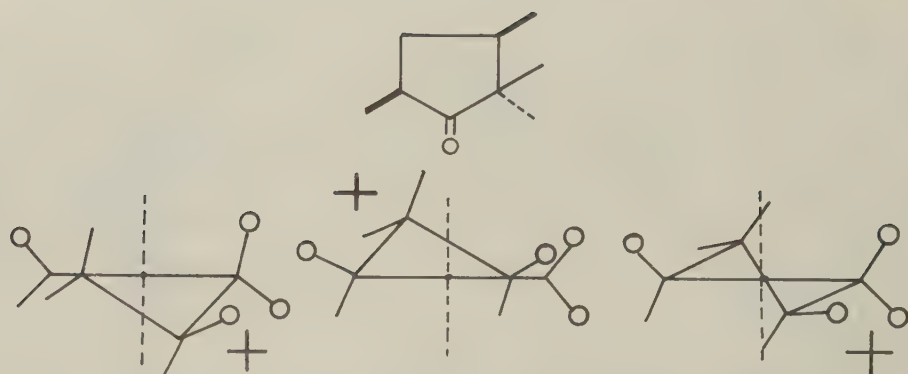
Pour (X) (tableau III), les conformations les plus stables ont toutes un effet Cotton positif, d'où un effet Cotton global positif et intense.

Pour (IX), si la conformation la plus stable a une contribution positive, par contre les contributions des conformations suivantes sont tantôt positives, tantôt négatives (tableau IV). On peut s'attendre à un faible effet Cotton positif, que l'on observe effectivement.

On constate d'autre part que les conformations du composé *cis* sont dans tous les cas plus stables que les conformations correspondantes du dérivé *trans*. Mais la différence d'énergie est de 0,04, 0,52 et 0,38 k.cal/mole pour les trois conformations les plus stables ; elle est donc très inférieure à celle de 1,3 k.cal/mole, qui correspond à l'équilibre observé entre les sels de sodium des céto-acides.

Les quelques exemples que nous venons de discuter montrent déjà l'intérêt de notre méthode pour prévoir le signe de l'effet Cotton de cyclopentanones optiquement actives de configuration absolue connue, et, de façon qualitative, la stabilité relative des isomères *cis trans*. Pour préciser la portée

(*) Pour les acides (VIII) et (X), on constate sur les tableaux II et III que le méthyle en α du carbonyle occupe, dans les conformations les plus stables de ces acides, des sites de type équatorial ou bissectionnel. Par analogie avec le cas du méthyle en α du carbonyle dans la cyclohexanone, on peut s'attendre à ce qu'il n'y ait pas d'effet alcoyl-2 céto[n]e [21] (qui fausserait nos calculs) et, d'autre part, à ce que la contribution du méthyle à l'effet Cotton soit peu importante [53].



a 8,93

9,10

10,01

b 9,15

10,02

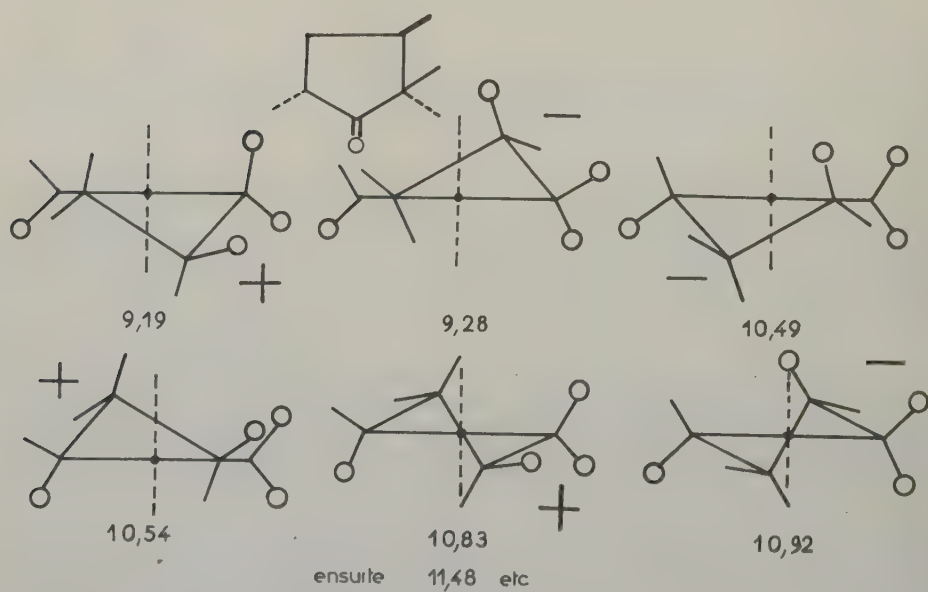
10,45

ensuite 11,52 etc
11,73

BARRIÈRE de ROTATION
du METHYL-2 BUTANE

a 5,0
b 6,7

Tableau III



BARRIÈRE DE ROTATION DU METHYL-2 BUTANE 6,7

Tableau IV

et les limites de cette méthode, des vérifications expérimentales plus nombreuses s'imposaient. Leur description fait l'objet du chapitre III.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D.H.R. BARTON et R.C. COOKSON - *Quart. Rev.*, 10, 44 (1956).
- [2] H.H. LAU - *Angew. Chem.*, 73, 423 (1961).
- [3] E.L. ELIEL - "Stereochemistry of Carbon Compounds", Mc. GRAW-HILL Book Company, Inc., New-York 1962, Chap. 7 et 8.
- [4] F.V. BRUTCHER, Jr., T. ROBERTS, S.J. BARR et N. PEARSON - *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 4915 (1959).
- [5] R.N. JONES, D.A. RAMSAY, F. HERLING et K. DOBRINER - *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 2828 (1952).
- E.J. COREY - *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 2301 (1953).
- [6] J. ALLINGER et N.L. ALLINGER - *Tetrahedron*, 2, 64 (1958).
- [7] J. FAJKOS et J. JOSKA - *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* 26, 1118 (1961).
- [8] F.V. BRUTCHER, Jr. et W. BAUER, Jr. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 2236 (1962).
- [9] W. HUCKEL - *Bull. Soc. Chim.*, 1, (1963).
- [10] P. NATALIS - *Bull. Soc. Chim. Belge*, 72, 178 (1963).
- [11] R.J. GILLESPIE et R.F.M. WHITE - "Progress in Stereochemistry", Vol. 3, Chap. 2, p. 67, Ed. de la MARE et KLYNE, London, Butterworths (1962).
- [12] D.Y. CURTIN, H. GRUEN et B.A. SHOULDERS - *Chemistry and Industry*, 1205 (1958).
- [13] M. KARPLUS - *J. Chem. Phys.*, 30, 11 (1959).
- [14 a] K. VON AUWERS - *Ann.*, 420, 84 (1920).
- A. SKITA - *Ber.*, 53, 1792 (1920).
- [14 b] N.L. ALLINGER - *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 3443 (1957) voir aussi E.L. ELIEL et R.G. HABER, *J. Org. Chem.*, 23, 2041, (1958) et les références qui y sont citées.
- [15] CALAS - *Thèse Montpellier* (1939).
- [16] M.G. VAVON - *Bull. Soc. Chim.*, 49, 937 (1931).
- [17] E.L. ELIEL - *Journal of Chemical Education*, 37, 126 (1960).
- [18] V. von E. DOERING et T.C. ASCHNER - *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 838 (1949).
- [19] E.L. ELIEL et M.N. RERICK - *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1367 (1960).
- [20] W. MASSCHELEIN - *Experientia*, 520 (1963) et références citées par cet auteur.
- W. HUCKEL, M. MAIER, E. JORDAN, N. SEEGER, *Ann. Chem.* 616, 46 (1958).

- [21] B. RICKBORN - J. Amer. Chem. Soc., *84*, 2414 (1962).
- [22] N. L. ALLINGER et L. A. FREIBERG - J. Amer. Chem. Soc., *84*, 2201 (1962).
- [23] N. L. ALLINGER et H. M. BLATTER - J. Amer. Chem. Soc., *83*, 994 (1961).
- [24] M. M. HARRIS - "Progress in Stereochemistry", W. KLYNE et P. B. D. de la MARE, LONDON Butterworths (1958), Vol. II, Chap. 5.
- [25] C. DJERASSI - "Optical Rotatory Dispersion", Mc. GRAW-HILL Book Company, Inc. New-York (1960).
- [26] C. DJERASSI et W. KLYNE - J. Chem. Soc., 4929 (1962).
- [27 a] L. VELLUZ et M. LEGRAND - Angew. Chem. *73*, 603, (1961).
- [27 b] C. DJERASSI, H. WOLF et E. BUNNENBERG - J. Amer. Chem. Soc., *84*, 4552 (1962) et références citées par ces auteurs.
- [28] W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4013 (1961).
- [29] J. B. HENDRICKSON - Tetrahedron, *19*, 1387 (1963).
- [30] G. SNATZKE, B. ZEEH et E. MULLER - Tetrahedron Letters, *22*, 1425 (1963).
- [31] J. M. CONIA et J. GORE - Tetrahedron Letters, 1379 (1963).
- [32] W. KLYNE - Tetrahedron, *13*, 29 (1961).
- [33] C. DJERASSI, L. E. GELLER et J. E. EISENBRAUN - J. Org. Chem. *25*, 1, (1960)
- [34 a] C. DJERASSI et J. STANNON - J. Amer. Chem. Soc., *83*, 736 (1961).
- [34 b] C. BEARD, C. DJERASSI, T. ELLIOTT et R. C. C. TAO - J. Amer. Chem. Soc. *84*, 874, (1962).
- [35] C. COULOMBEAU et A. RASSAT - Bull. Soc. Chim., 2672 (1963).
- [36] K. M. WELLMAN, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc., *85*, 1870 (1963).
- [37] A. MOSCOWITZ, K. M. WELLMAN et C. DJERASSI - Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., *50*, 799 (1963).
- [38] A. MOSCOWITZ, K. M. WELLMAN et C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc., *85*, 3515 (1963).
- [39] C. DJERASSI et G. W. KRAKOWER - J. Amer. Chem. Soc., *81*, 237 (1959).
- [40] E. J. EISENBRAUN et S. M. Mc. ELVAIN - J. Amer. Chem. Soc., *77*, 3383 (1955).
- [41] C. DJERASSI et B. TURSCH - J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4609 (1961).
- [42] J. H. BREWSTER - Tetrahedron, *13*, 106 (1961).
- [43] J. H. BREWSTER - J. Amer. Chem. Soc., *81*, 5475, 5483, 5493 (1959).
- [44] W. J. KAUZMANN, J. E. WALTER, H. EYRING - Chem. Rev., *26*, 367 (1940).
- [45] B. FUCHS et R. G. HABER - Bul. Res. Council. of Israël, *11 A*, 30 (1962).

- [46] M.B. EPSTEIN, G.M. BARROW, K.S. PITZER et F.D. ROSSINI - J. Research Nat. Bur. Standards, 43, 245 (1949).
- [47] J.N. HARESDAPE - Chemistry and Industry (London), 1091 (1953).
- [48] S.F. BIRCH et R.A. DEAN - J. Chem. Soc., 2477 (1953).
- [49] M. HARISPE et D. MEA - Bull. Soc. Chim., 1340 (1962).
- [50] M. HARISPE, D. MEA, A. HOREAU et J. JACQUES - Bull. Soc. Chim., 472 (1963).
- [51] A. HOREAU - Tetrahedron Letters 15, 506, (1961), Bull. Soc. Chim., 1273 (1961).
- [52] H.C. BROWN - "Hydroboration", W.A. BENJAMIN, inc., NEW-YORK (1962) chap. 8.
- [53] C. BEARD, C. DJERASSI, J. SICHER, F. SIPOS et M. TICHY - Tetrahedron, 19, 919, (1963).

CHAPITRE III

PRÉPARATION ET ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DE CYCLOPENTANES POLYSUBSTITUÉS

Dans ce chapitre, nous décrivons la préparation et l'étude conformationnelle de cyclopentanones et cyclopentanol mono- et disubstitués. Pour chaque composé, notre exposé suit le déroulement logique imposé par la démarche expérimentale :

- obtention du composé pur ; éventuellement dédoublement en vue de l'étude de sa dispersion rotatoire.
- détermination de sa configuration relative et absolue.
- équilibration quand il existe plusieurs épimères.
- mesure de l'effet Cotton et du dichroïsme circulaire des cétones.
- comparaison critique des conclusions tirées de l'étude ci-dessus et des résultats à priori des calculs d'énergie.

Dans un dernier paragraphe, nous indiquerons dans quelle direction se poursuivent nos recherches sur l'étude conformationnelle des dérivés du cyclopentane.

I - CYCLOPENTANONES ET CYCLOPENTANOLS MONOSUBSTITUÉS EN α PAR UN RADICAL CYCLOPENTYLE.

a) Préparation et dédoublement.

Lorsque nous avons entrepris ce travail, il n'existait pas, à notre connaissance, d'alcoyl-2 cyclopentanone optiquement active de configuration absolue déterminée. Nous avons préparé les deux antipodes de la cyclopentyl-2 cyclopentanone ; nous avons travaillé dans une série où la matière première est facilement accessible, en prévision du dédoublement de cyclopentanol racémiques. Nous avons d'abord reproduit la préparation des cyclopentyl-2 cyclopentanol *cis* et *trans* d'après HUCKEL (1) (fig. 1).

La cyclopentanone se condense sur elle-même en milieu basique à température ordinaire, pour donner surtout de la cyclopentylidèncyclopentanone (I), qui est hydrogénée en cyclopentyl-2 cyclopentanone (II), en présence de Pd/C. L'hydrogénation de la cyclopentyl-2 cyclopentanone, en présence de nickel de Raney, fournit un mélange contenant 75 % de *cis* cyclopentyl-2 cyclopentanol (III a) (72 % d'après HUCKEL) et 25 % d'alcool *trans*. La réduction de la cyclopentyl-2 cyclopentanone par le Na de l'alcool nous a donné un mélange d' α -cyclopentylcyclopentanol contenant 93 % d'alcool *trans* (IV a) (HUCKEL indique 96 %)

antipodes (III d et IV d), avec des pouvoirs rotatoires un peu différents en valeur absolue, par suite de leurs puretés optiques différentes (voir ci-dessous).

b) Détermination des configurations absolues.

Nous avons appliqué la méthode de détermination des configurations absolues des alcools secondaires de A. HOREAU [3]. Pour le (+) *cis* cyclopentyl-2 cyclopentanol, nous trouvons que, après traitement par un excès d'anhydride phénylbutyrique, la fraction non combinée est lévogyre : donc l'encombrement dans cet alcool est à droite, de sorte qu'il possède la configuration absolue indiquée sur la figure (III b). Il s'agit du cyclopentyl-2 (S) cyclopentanol-1 (S).

D'après la méthode d'A. HOREAU, le (+) *trans* cyclopentyl-2 cyclopentanol a également la configuration S pour l'OH : c'est le cyclopentyl-2 (R) cyclopentanol-1 (S) (IV b)(*).

Remarquons que la règle de WINTHER [4] est vérifiée pour ce dédoublement : les antipodes des deux phthalates acides, *cis* et *trans*, qui donnent avec le même alcaloïde (la cinchonine) les sels les moins solubles, sont "stériquement reliés" : Les alcools correspondants *cis* et *trans*, ont la même configuration absolue (S) pour l'hydroxyle.

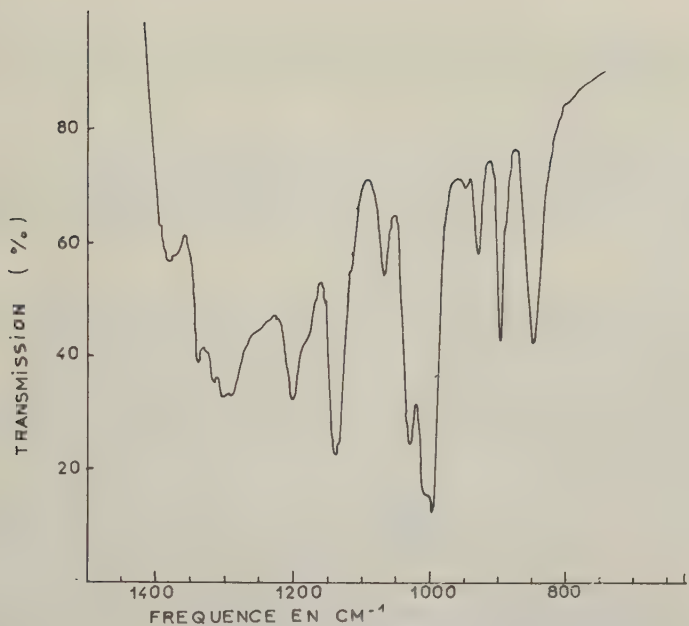
A condition que le dédoublement des alcools *cis* et *trans* ait été mené à son terme, c'est-à-dire jusqu'à obtention de composés optiquement purs, nous pouvons donc dire que la faible fraction d'alcool *trans* (4 %) qui souille le (+) *cis* cyclopentyl-2 (S) cyclopentanol-1 (S) (III b) est le (+) *trans* cyclopentyl-2 (R) cyclopentanol-1 (S) (IV b). Par oxydation, le (+) *cis* cyclopentyl-2 cyclopentanol (III b) donne de la cétone lévogyre (III d) et le (+) *trans* cyclopentyl-2 cyclopentanol (IV b) donne de la cétone dextrogyre (IV d). L'oxydation de l'alcool *cis* (+) qui contient une impureté de 4 % d'alcool *trans* (+) conduit donc à 8 % de cétone racémique et 92 % de cétone lévogyre.

Ceci nous permet d'interpréter la différence des pouvoirs rotatoires observés pour les deux cétones antipodes (fig. 1). Nous avons vu que l'antipode lévogyre a une pureté optique de 92 %, et on montre par un raisonnement analogue, que l'antipode dextrogyre a une pureté optique de 85 %. Effectivement, on trouve que les deux antipodes ont des pouvoirs rotatoires de - 91° et + 86° respectivement, ce qui correspond pour la cétone optiquement pure à un pouvoir rotatoire de 100° environ en valeur absolue.

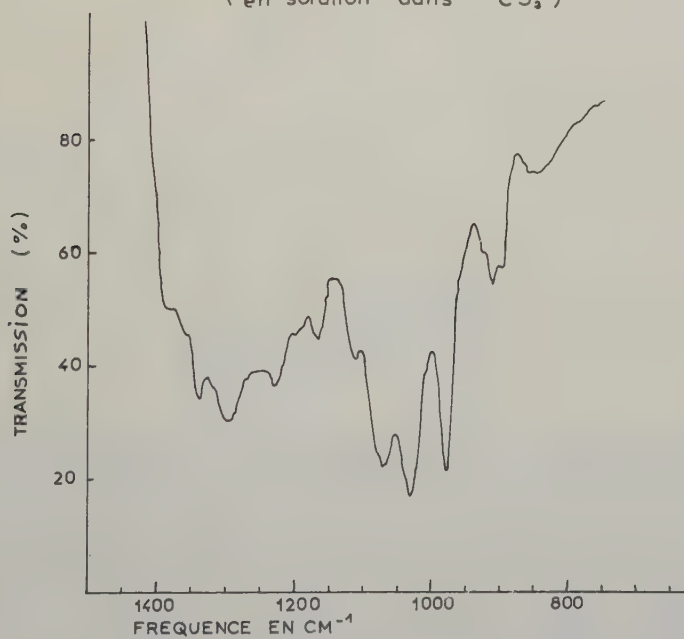
c) Stabilité relative des alcoyl-2 cyclopentanols *cis* et *trans*.

Les alcoyl-2 cyclopentanols, obtenus à partir des cétones correspondantes, ont fait l'objet de nombreux travaux [1] [6] [7] [8]. Les auteurs ont étudié d'une part la proportion d'alcool *cis* et d'alcool *trans* obtenue, suivant le mode de réduction utilisé et la nature du radical alcoyle en α du carbonyle ; d'autre part, la composition à l'équilibre du mélange d'alcools *cis* et *trans*. Les résultats les plus récents [1] ont été interprétés à la lumière des règles empiriques établies par BARTON [9].

(*) Le rendement optique du dédoublement est de 31,5 % pour l'isomère *cis* et de 22 % pour l'isomère *trans*. Ce résultat est remarquable en ce qu'il indique un gros encombrement de l'hydroxyle dans l'isomère *trans*, qui ne peut s'expliquer que par une déformation du cycle. L'étude d'autres cyclopentanols α -substitués optiquement actifs serait nécessaire pour préciser ce point.



CIS CYCLOPENTYL-2 CYCLOPENTANOL
(en solution dans CS_2)



TRANS CYCLOPENTYL-2 CYCLOPENTANOL

Figure 2

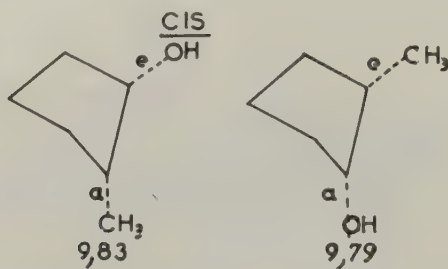
Nous n'avons pas cru nécessaire de répéter les expériences de HUCKEL [1] sur l'équilibration des cyclopentyl-2 cyclopentanolis *cis* et *trans* par l'isopropylate d'Al dans l'alcool isopropylique. Il indique que la proportion d'alcool *trans* à l'équilibre est de 77 %.

La position de l'équilibre, toujours en faveur de l'isomère *trans*, dépend cependant de l'encombrement du groupe alcoyle : pour les méthyl-2 cyclopentanolis [8], le mélange à l'équilibre consiste en 58 % d'alcool *trans* et 42 % d'alcool *cis*, ce qui correspond à une faible différence d'énergie (0,18 k. cal/mole).

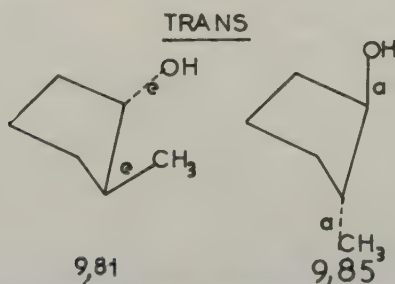
Nos calculs, effectués pour le méthyl-2 cyclopentanol, n'indiquent pas de différence d'énergie significative entre conformations correspondantes des deux isomères^(*).

Nous trouvons en effet que les conformations les plus stables sont :

- pour l'isomère *cis* :



- pour l'isomère *trans* :



(*) 1/ Pour les diméthyl-1,2 cyclopentanes, HARESNAPE [10] a calculé une différence d'énergie beaucoup plus élevée entre isomères *cis* et *trans* (1,7 k. cal/mole). Un élément d'explication est que la barrière de rotation des alcools étant plus basse que celle des hydrocarbures correspondants (voir p. 21), la configuration *cis*, où les deux substituants sont sensiblement éclipsés, est moins défavorisée au point de vue de son énergie de torsion, pour le méthyl-2 cyclopentanol que pour le diméthylcyclopentane. Cependant, par analogie avec le cas du diméthyl-1,2 cyclohexane [11], on peut penser que le phénomène est plus compliqué.

2/ Nous avons reproduit sur la figure 2, à titre indicatif, les spectres I.R. des cyclopentyl-2 cyclopentanolis *cis* et *trans* dans l'intervalle 650-1500 cm^{-1} . Le spectre de l'isomère *cis* comporte deux bandes dans la région des fréquences de vibration C-O, l'une très intense à 1000 cm^{-1} , l'autre faible à 1070 cm^{-1} , ce qui, d'après les résultats de HUCKEL [13], suggérerait pour l'hydroxyle un caractère bissectionnel. Pour l'isomère *trans*, l'hydroxyle aurait un caractère quasi-équatorial (bande intense à 1070 cm^{-1}).

Une des difficultés de cette étude est le choix d'expériences qui donnent une image exacte des stabilités relatives des isomères *cis*, *trans*, ou de l'encombrement de l'hydroxyle par différents radicaux alcoyles en α . Nous en donnerons deux exemples :

- Dans l'équilibration des alcoyl-2 cyclopentanols par le sodium et l'alcool, on obtient un mélange plus riche en alcool *trans* que dans l'équilibration par l'isopropylate d'aluminium :

% à l'équilibre

	Na et alcool	isopropylate d'Al
méthyl-2 cyclopentanol	87 %	58 %
cyclopentyl-2 cyclopentanol	96 %	77 %

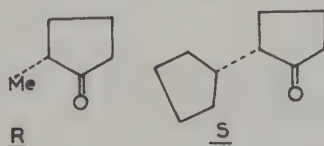
Seule l'équilibration par l'isopropylate d'aluminium reflète la différence de stabilité entre les alcools libres (voir p. 31).

- Les expériences de VAVON et coll. [6] [12], montrent que l'empêchement stérique de l'hydroxyle par un radical alcoyle en α est d'autant plus grand que ce radical est plus ramifié (plus grand pour l'isopropyle que pour le propyle) et qu'il est plus rapproché de la fonction (plus grand pour l'isomère *cis* que pour l'isomère *trans*). Cependant certains résultats isolés sont en contradiction avec cette règle. Ainsi, dans l'estérification des alcools en l'absence de catalyseur, le *cis* α -propylcyclopentanol réagit plus vite que son isomère *trans* ; il faut opérer en présence d'un catalyseur pour obtenir des résultats cohérents. De même, les auteurs obtiennent des résultats anormaux en mesurant les vitesses de saponification des phtalates acides dans l'alcool au lieu de les mesurer dans l'eau. Ces observations montrent que le facteur stérique n'est pas seul à influencer sur les vitesses de saponification et d'estérification des épimères [12].

d) Courbe d'effet Cotton de la cyclopentyl-2 cyclopentanone.

La (-) cyclopentyl-2 (S) cyclopentanone présente un effet Cotton négatif. D'autre part, son dichroïsme circulaire augmente à basse température ($[R]^{-192^\circ} = -4,25$ au lieu de $[R]^{25^\circ} = -3,49$), ce qui indique un équilibre conformationnel.

Nos calculs, résumés dans le tableau (I), ont été effectués pour la méthyl-2 cyclopentanone(*). Leur utilisation pour prévoir le signe de l'effet



(*) En nomenclature de CAHN, INGOLD et PRELOG (5), la méthyl-2 et la cyclopentyl-2 cyclopentanone de même configuration absolue sont dans un cas R et, dans l'autre S

(-)METHYL-2(S) CYCLOPENTANONE

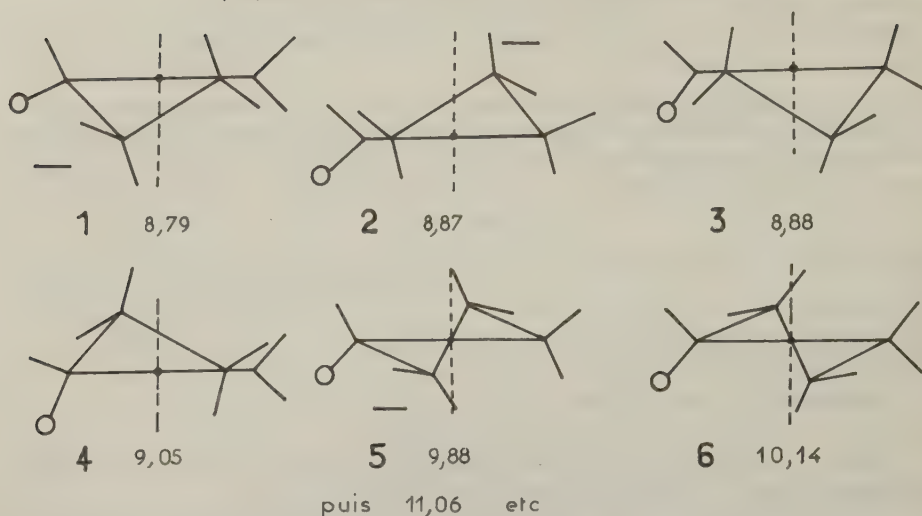


Tableau I

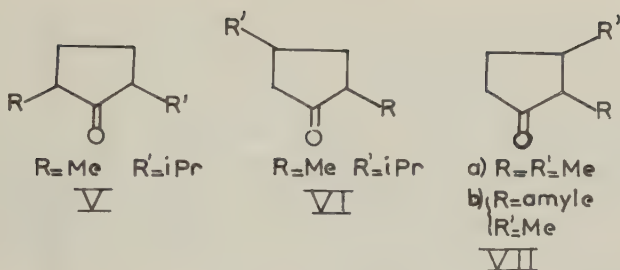
Cotton de la (-) cyclopentyl-2 cyclopentanone est possible, mais non sans quelque réserve : Pour les conformations (3) (4) et (6), le groupement alcoyle est dans un octant opposé à celui où se trouve la déformation du cycle ; il a un caractère bissectionnel dans (3), quasi-axial dans (4) et (6). Pour la méthyl-2 cyclopentanone, on peut penser que l'effet de la déformation du cycle l'emporte sur la contribution importante d'un méthyle à caractère axial en α d'un carbonyle et attribuer à ces conformations des contributions positives(*). Pour la cyclopentyl-2 cyclopentanone, d'une part le cyclopentyle est plus encombrant que le méthyle(**) ; d'autre part, il est susceptible de tourner autour de la liaison qui le relie au carbone 2 ; enfin, on manque de données sur l'effet d'un cyclopentyle en α d'un carbonyle, tant du point de vue énergétique que du point de vue de l'asymétrie de la molécule. Le signe de la contribution des conformations (3) (4) et (6) est donc douteux. Cependant, les conformations (1) (2) et (5), de contribution nettement négative, laissent prévoir un effet Cotton négatif. A basse température, elles peuvent devenir plus abondantes encore par rapport aux conformations (3) (4) et (6), d'où l'augmentation du dichroïsme observée.

II - CYCLOPENTANONES ET CYCLOPENTANOLS DISUBSTITUES.

Nous avons étudié trois types de cyclopentanones disubstituées et les alcools correspondants :

(*) Voir chapitre II, référence[53]

(**) Voir paragraphe c.



Nous avons préparé (V) et (VI) à partir de composés naturels optiquement actifs. Nous avons fait la synthèse de (VII a) et dédoublé l'isomère *trans*; l'équilibre entre isomères *cis* et *trans* a aussi été étudié sur (VII b), préparé à partir de la dihydrojasmonone.

1/ METHYL-2 ISOPROPYL-5 CYCLOPENTANONE.

a) Préparation et configuration absolue :

Pour préparer cette cétone (fig. 3), nous partons de la (+) pulégone (VIII), dont la configuration absolue a été déterminée par des corrélations classiques [14]. Celle-ci, transformée en dibromure, puis traitée par la soude, subit une contraction de cycle de type FAVORSKY, pour donner l'acide pulégénique (IX), déjà décrit par WALLACH [15]. Nous avons purifié l'acide pulégénique(*) par cristallisations répétées de son sel de quinine, jusqu'à obtention d'un produit dont le pouvoir rotatoire ne varie plus par cristallisation ultérieure. L'acide pur, régénéré de son sel de quinine, a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = 56^\circ, 8^{(**)}$ (RUPE et coll. [16] indiquent $[\alpha]_D = 48^\circ, 18$).

Cet acide β, γ -éthylénique donne par pyrolyse(***) le pulégène (X) dont la structure se déduit du mode de formation.

Par hydroboration [18] et oxydation, le pulégène fournit un seul alcool (XI) d'après la chromatographie gazeuse, qui est obtenu cristallisé, $F = 40-41^\circ$, $[\alpha]_D = 12^\circ, 5$. Comme on ne sait pas a priori par quelle face s'effectue l'hydroboration, on peut hésiter pour ce (+) méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol, entre deux structures (XI A) et (XI B), dans lesquelles l'isopropyle et l'OH sont *trans* l'un par rapport à l'autre, la configuration absolue du méthyle étant la même que dans la pulégone de départ (fig. 4).

(*) Cet acide étant liquide à température ordinaire, il est difficile de le purifier et d'évaluer sa pureté optique.

(**) WOLINSKY et coll. [17] ont montré que, suivant l'agent basique utilisé dans le réarrangement du dibromure de pulégone, on peut obtenir deux acides, *cis* et *trans*, en proportions variables. Ils n'indiquent pas de pouvoir rotatoire pour les isomères purs, ce qui ne permet pas de recouplement avec notre acide.

(***) Nous avons essayé plusieurs conditions expérimentales pour la pyrolyse : le chauffage en présence d'un peu de quinine donne de meilleurs résultats que la simple distillation. Il est possible que ce traitement énergétique amène une certaine racémisation du pulégène.

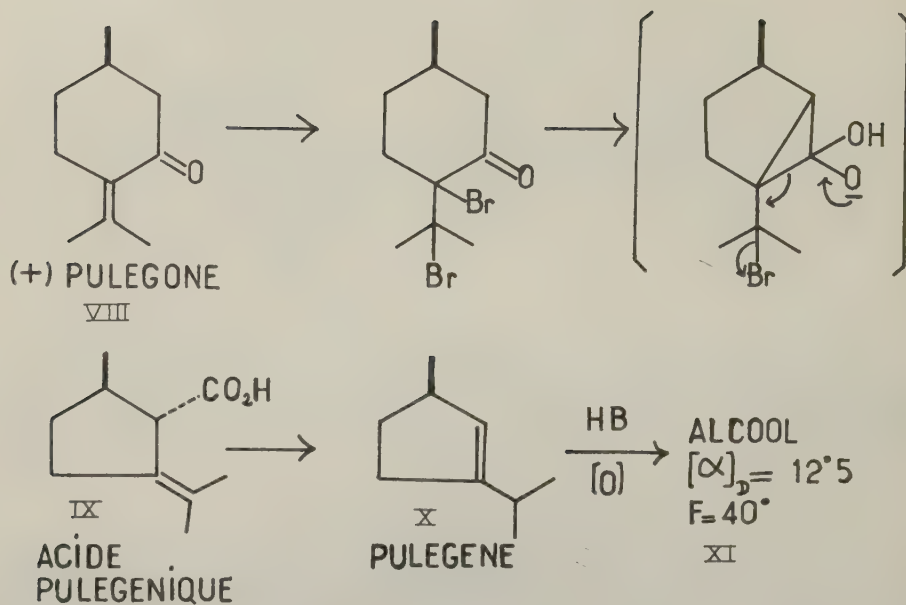


Figure 3

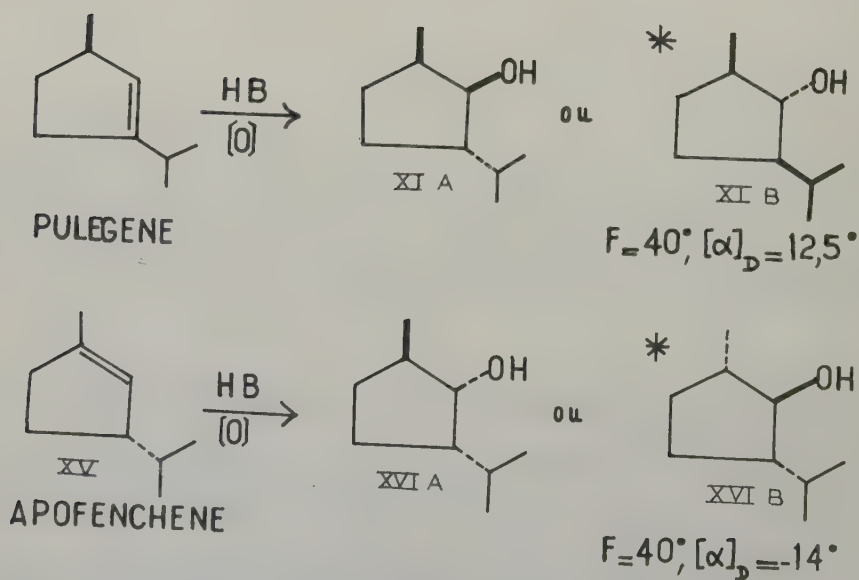


Figure 4

Pour démontrer la configuration relative et absolue de cet alcool, nous utilisons la méthode suivante :

Par une suite de réactions étudiée par BOUVEAULT et LEVALLOIS [19], on passe de la fenchone à l'apofenchène, déjà décrit par WALLACH [20] (fig. 5). Par action de l'amidure de Na, la (+) fenchone (XII) donne la fencholamide (XIII), qui, traitée par le brome et la soude, subit un réarrangement d'HOFMANN, conduisant à la diapofenchylurée (XIV). Celle-ci, par dégradation en milieu acide, donne un mélange d'hydrocarbures éthyléniques, l'apofenchène (XV + XV').

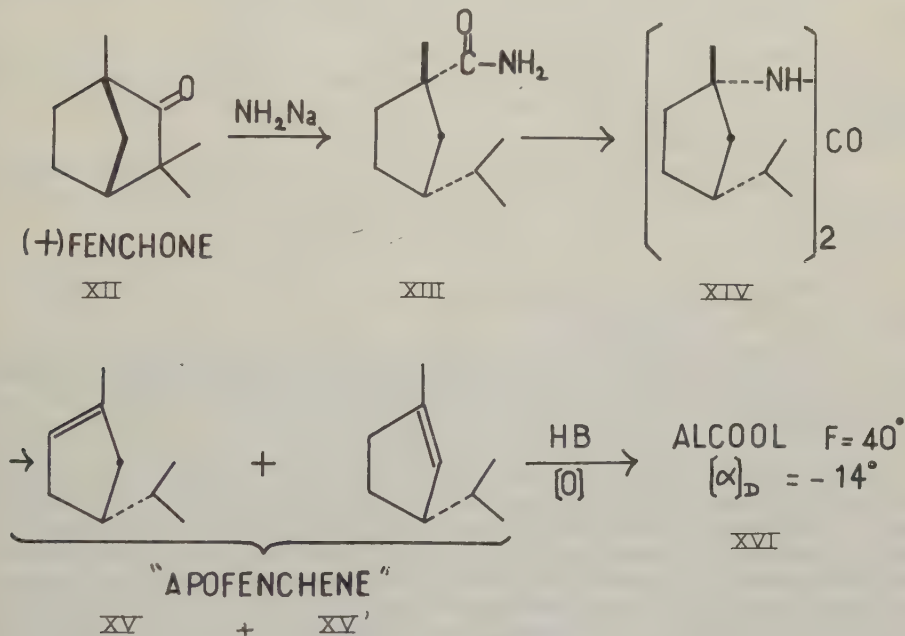


figure 5

La chromatographie en phase gazeuse montre qu'il s'agit d'un mélange, mais ne permet pas d'en isoler les constituants.

Par hydroboration et oxydation, l'apofenchène donne deux alcools (XVI) et (XVI'), en proportion de 40 et 60 %, d'après la chromatographie gazeuse, qui se séparent par chromatographie sur alumine(*).

Nous reviendrons plus loin sur l'alcool élué en queue de chromatographie. L'alcool (XVI) qui est élué le premier, cristallise : $\text{F} = 40^\circ$, $[\alpha]_D = -14^\circ$. La comparaison de ce corps et de celui obtenu à partir de la pulégone (ainsi que de leurs dérivés respectifs), montre qu'il s'agit de deux antipodes optiques. Cette comparaison conduit aux conclusions suivantes (fig. 4):

(*) La grande volatilité des produits à séparer nous a amenés à utiliser comme éluant des mélanges pentane-éther.

1/ L'alcool (XVI) est un méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol ; il provient donc de l'hydroboration de (XV). Comme plus haut, deux structures sont possibles (XVI A) et (XVI B), où le Me et l'OH sont en *trans*, l'isopropyle ayant la configuration qu'il possède dans la fencholamide.

2/ L'alcool (XVI) a la structure (XVI B) et son antipode optique, provenant du pulégène, a la structure (XI B).

En effet, (fig. 4), on peut former quatre couples d'alcools, en associant un alcool provenant de l'hydroboration du pulégène et un alcool provenant de l'hydroboration de l'apofenchène ; mais un seul est constitué d'antipodes optiques (alcools marqués d'une astérisque).

La méthode de A. HOREAU [3], appliquée à l'alcool (XVI) confirme sa structure ; elle indique avec un faible rendement optique (1,54 %) que l'encombrement est à gauche de l'hydroxyle^(*). L'alcool (XVI) est donc le (-) méthyl-2 (S) isopropyl-5 (S) cyclopentanol-1 (S).

Le passage des alcools (XI) et (XVI) aux cétones antipodes (XVIIa) et (XVII b), se fait par oxydation dans les conditions non équilibrantes déjà décrites (2). Les cétones obtenues ont donc la structure *cis*.

b) Stabilité relative des isomères *cis* et *trans* des cyclopentanones et cyclopentanol- α , α' -disubstitués.

Connaissant les configurations des méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol-1 et cyclopentanones que nous avons préparés, nous allons d'abord comparer nos résultats avec ceux de la littérature, avant de discuter la stabilité relative des isomères *cis*, *trans*.

Par hydrogénation, soit de la camphorone, soit de la pulégénone, CALAS [21] obtient dans les deux cas deux cétones (C) et (D) caractérisées par leurs semicarbazones (fig. 6)^(**) ; il attribue la structure *cis* à celle qui provient de l'hydrogénation par le Pt et l'acide acétique (C) ; l'hydrogénation en milieu neutre ou alcalin donne la cétone *trans* (D), soit pure, soit prédominante dans le mélange des deux [2] :

D'après CALAS, la cétone *cis* (C) est plus stable que la cétone *trans* (D). En effet :

1/ La dihydrocamphorone (D), énoisée par une solution étherée de bromure d'isopropylmagnésium, s'isomérisé en cétone (C).

2/ L'hydrogénation de la *cis* dihydrocamphorone, soit par le sodium et l'alcool absolu, soit par le sodium et l'éther aqueux, donne un mé-

(*) Ce résultat d'une part indique que l'hydroxyle est sensible à l'encombrement des radicaux alcoyles en α sur l'autre face de la molécule (comme dans le cas de la *trans* cyclopentyl-2 cyclopentanone) ; d'autre part, il souligne la finesse de la méthode qui distingue dans ces conditions, d'une façon faible mais significative le méthyle de l'isopropyle.

(**) J. MEINWALD [22] et, d'après lui, R. C. COOKSON et coll. [23], font référence à "la" méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone de GOLE [24]. En fait, GOLE rectifie les points de fusion des semicarbazones des cétones (C) et (D) de CALAS, mais n'apporte pas d'élément nouveau sur leur stéréochimie.

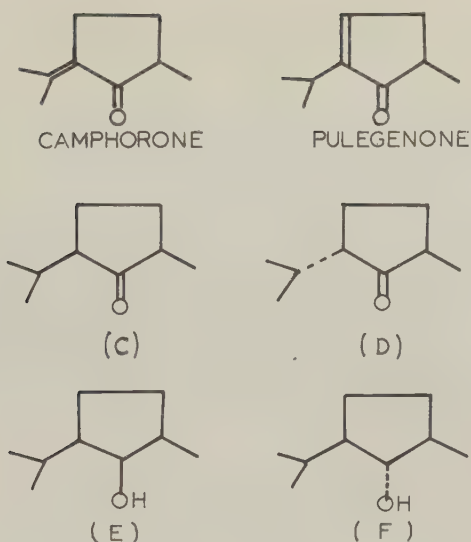


Figure 6

lange de deux alcools^(*), caractérisés par leurs phthalates acides et leurs p. nitrobenzoates. Hydrogénée dans les mêmes conditions, la *trans* dihydrocamphorone donne le même mélange d'alcools isomères. Par oxydation, ces deux alcools redonnent la cétone *cis*. On peut donc leur attribuer les structures (E) et (F), où le méthyle et l'isopropyle sont *cis* l'un par rapport à l'autre. Ces résultats s'expliquent si la réduction de la cétone *trans* est précédée d'une énoélisation qui permet l'isomérisation de la cétone *trans* en cétone *cis* plus stable. L'alcool (F), auquel CALAS attribue la structure *trans* (d'après la vitesse de saponification de son phthalate acide, trois fois plus grande que celle du phthalate acide de (E)), doit être identique au racémique de l'alcool (XI) ou (XVI). Effectivement, nous avons pu comparer le p-nitrobenzoate de l'alcool (F) de CALAS avec le p-nitrobenzoate racémique que nous avons préparé par mélange des p-nitrobenzoates des alcools antipodes (XI) et (XVI) précédemment obtenus. Après purification par filtration sur alumine, le p-nitrobenzoate de CALAS a même point de fusion et même spectre I.R. que le nôtre. Les deux échantillons ne donnent pas de dépression de point de fusion et ont le même R_f en chromatographie sur plaque mince^(**).

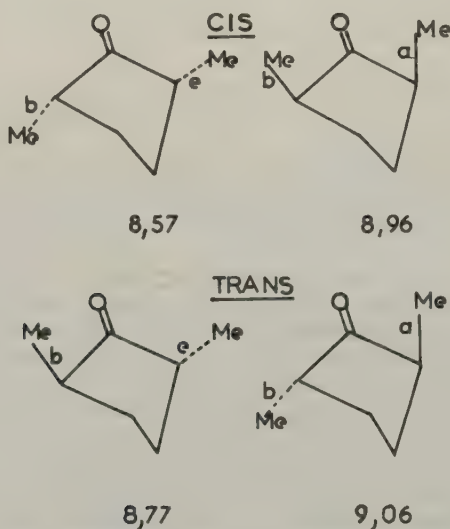
(*) GOLE [24] a repris l'étude de la réduction de la dihydrocamphorone par le sodium et l'alcool et par le sodium et l'éther aqueux. Les alcools qu'il obtient sont caractérisés par leurs 3,5-dinitrobenzoates, donc ne sont pas directement comparables aux alcools de CALAS.

(**) Nous remercions le Professeur CALAS, qui nous a fourni des échantillons des p. nitrobenzoates des alcools (E) et (F), nous permettant d'effectuer directement cette comparaison. Par contre, nous n'avons pu identifier le 3,5-dinitrobenzoate racémique, préparé par mélange des 3,5-dinitrobenzoates des alcools antipodes (XI) et (XVI), avec aucun des échantillons que le Professeur GOLE nous a obligeamment fait parvenir. Nous pensons que ces échantillons ne correspondent pas à des espèces chimiques pures.

Toujours en accord avec les résultats de CALAS [21], nous avons constaté que la *cis* méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone est plus stable que son isomère *trans* :

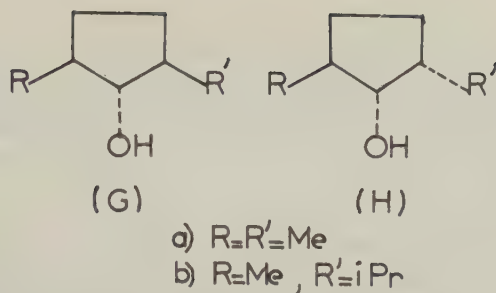
Lorsqu'on traite la (+) *cis* méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone par la soude en milieu alcoolique, on observe une décroissance du pouvoir rotatoire et de la dispersion rotatoire, qui se stabilisent au bout de quelques heures à une valeur nulle(*). Par chromatographie gazeuse, on constate que le pic correspondant à la cétone *cis* initiale comporte une légère inflexion après traitement alcalin, mais il ne nous a pas été possible de séparer le mélange correspondant. Le traitement alcalin d'une part équilibre partiellement la cétone *cis* en cétone *trans*, d'autre part racémise les deux isomères.

Nos calculs, effectués pour l' α, α' -diméthylcyclopentanone, indiquent également une plus grande stabilité pour la forme *cis* : les conformations les plus stables sont respectivement :



Par ailleurs, d'après nos calculs, les alcools de configuration *trans-trans* (G) sont plus stables que leurs isomères *trans-cis* (H) :

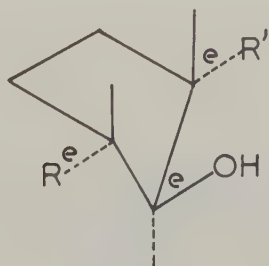
(*) La (-) *cis* méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone a un pouvoir rotatoire plus élevé, en valeur absolue, que son antipode. On peut supposer que la (+) *cis* méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone, provenant du pulgène, est légèrement racémisée (voir p. 59). D'autre part, son équilibration en milieu alcalin provoque une forte diminution du pouvoir rotatoire (- 75° à - 4°), mais non une racémisation totale comme dans le cas de son antipode. Nous n'avons pas élucidé cette anomalie, qui provient sans doute d'une impureté. (voir partie expérimentale).



Les énergies des conformations correspondantes pour les deux isomères du diméthyl-2, 5 cyclopentanol figurent dans le tableau ci-contre.

G	H
10, 22	10, 50
10, 52	10, 64
10, 85	11, 01
11, 55	11, 91

Nous trouvons que la conformation la plus stable de l'isomère (G) est, comme on pouvait s'y attendre, celle où les trois substituants occupent des sites de type équatorial(*) :



Par hydroboration de l'apofenchène, aussi bien que du pulégène, ce sont des alcools de structure (G) que nous avons obtenus, et non des alcools de structure (H) (voir figure 4).

D'après BROWN [25], l'hydroboration procède par une *cis*-addition du côté le moins empêché de la double liaison. Cependant, l'hydroboration est réversible dans certains cas, et l'isomérisation est fortement catalysée par de petites quantités de diborane ou d'autres substances contenant des liaisons bore-hydrogène. Or, nous avons toujours opéré en présence d'un gros excès d'hydrure, pour assurer un rendement optimum en produit saturé, l'oléfine de départ étant encombrée.

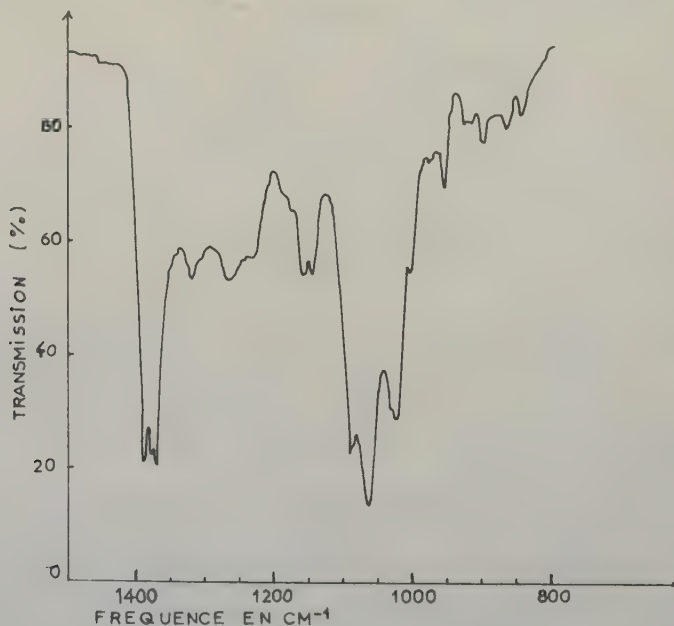
voir note page 64

On ne peut exclure l'hypothèse de la réversibilité de la réaction puisque, dans notre cas, le produit obtenu est en même temps *le plus stable* et celui qu'on attendrait d'une *réaction contrôlée cinétiquement* : l'hydroboration se fait par la face α pour le pulégène et β pour l'apofenchène (fig. 4), c'est-à-dire dans les deux cas, par la face opposée à celle où se trouve le radical alcoyle, que l'on peut considérer comme la moins encombrée.

c) Courbe d'effet Cotton et dichroïsme circulaire de la (-) cis méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone.

Nos calculs d'énergie ont été effectués pour une molécule symétrique, la cis diméthyl-2,5 cyclopentanone. Ils indiquent les conformations les plus stables, qui se présentent par groupes de deux conformations de même énergie, symétriques l'une de l'autre par rapport à un plan ((1) et (3), (2) et (4) sur la figure 7).

- (*) Le spectre I.R. de l'alcool (XVI) qui possède la structure (G) comporte dans la région des vibrations C-O, une bande intense à 1065 cm^{-1} ; ceci indiquerait, d'après HUCKEL [13], que l'hydroxyle occupe un site quasi-équatorial.



CIS METHYL-2 ISOPROPYL-5 CYCLOPENTANOL
(en solution dans CS_2)

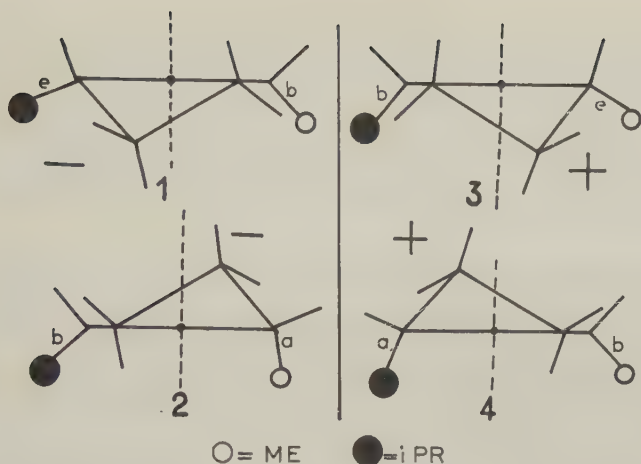
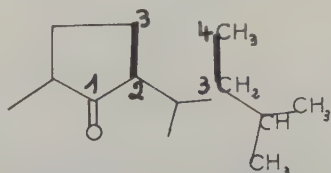


Figure 7

Quand un des méthyles est remplacé par un isopropyle, cette symétrie disparaît : on peut supposer que les conformations (1) et (2) deviennent plus stables que (3) et (4) respectivement^(*). En effet dans le passage de (1) à (3), l'isopropyle, d'abord équatorial, devient bissectionnel, d'où une certaine augmentation d'énergie ΔF_1 ; le méthyle passe d'un site bissectionnel à un site équatorial, d'où une diminution d'énergie ΔF_2 , qui est sans doute inférieure en valeur absolue à ΔF_1 (par analogie avec les "valeurs A" du méthyle et de l'isopropyle) (voir p. 18). On raisonne de même pour les conformations (2) et (4). Ce sont donc les contributions de (1) et de (2) qui vont déterminer le signe de l'effet COTTON global. La prévision du signe de l'effet Cotton est encore compliquée par la rotation de l'isopropyle, les différents rotamères

(*) Nous avons essayé de calculer la variation de l'énergie de torsion quand on remplace un méthyle par un isopropyle. La barrière de rotation pour la liaison 2-3 correspond à celle du méthyl-2 butane entre les carbones 3 et 4.



Elle a été évaluée par ITO à 3,5 k. cal/mole, au lieu de 3,4 kil. cal/mole pour le propane (voir p. 13). D'autre part, nous évaluons la barrière de rotation pour la liaison 1-2 à 0,9 k. cal/mole, au lieu de 0,95 k. cal/mole pour le propionaldéhyde. En introduisant ces données dans nos calculs, nous trouvons par exemple que l'énergie de torsion de la conformation (3) devient plus grande que celle de la conformation (1) de 0,05 k. cal/mole, ce qui n'est pas significatif. Il faudrait calculer les énergies d'interactions non liées pour faire apparaître une différence plus nette entre les deux conformations.

n'ayant pas la même contribution à l'effet Cotton [26] [27] [28]. Cependant, en supposant que l'effet de la déformation du cycle est prépondérant, on prévoit un faible effet Cotton négatif pour la (-) méthyl-2 (S) isopropyl-5 (S) cyclopentanone, que l'on observe effectivement ($a = -14$).

A basse température, la force rotationnelle de la (+) méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone décroît. On observe également le développement à la température de -192° , d'une structure vibrationnelle fine très accentuée, qui était à peine amorcée vers -74° [37].

2/ METHYL-2 ISOPROPYL-4 CYCLOPENTANONE.

a) Préparation et configurations relative et absolue.

Nous avons vu que l'apofenchène est un mélange de deux hydrocarbures oléfiniques. L'hydroboration de (XV) a donné le méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol (XVI), que nous avons étudié ci-dessus.

Pour l'alcool (XVI'), obtenu par hydroboration de (XV'), il y a deux structures possibles, dans lesquelles l'isopropyle a la même configuration que dans la fencholamide et l'hydroxyle est *trans* par rapport au méthyle (fig. 8).

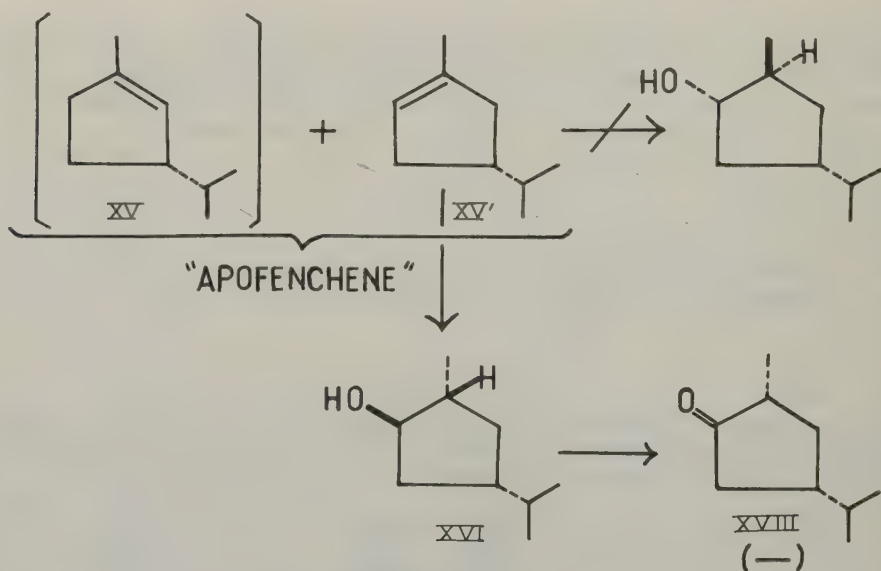


figure 8

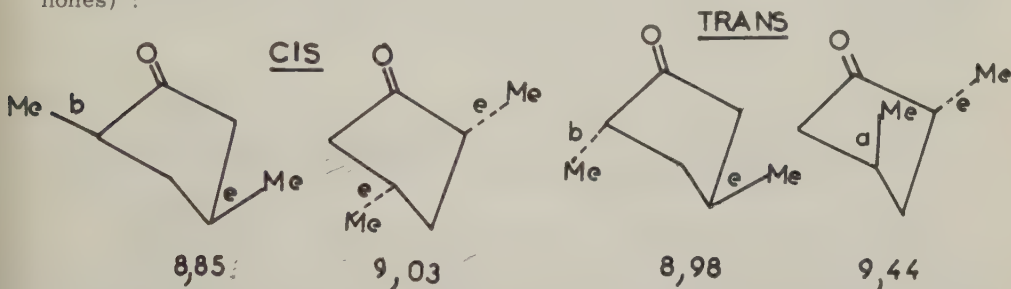
La méthode de A. HOREAU [3] indique que l'hydroxyle a l'encombrement à gauche (avec un rendement optique de 8,4 %), ce qui permet de choisir la structure où le méthyle et l'isopropyle sont *cis* l'un par rapport à l'autre. Là encore, l'arrivée du réactif a donc eu lieu par la face la moins encombrée, opposée à celle où se trouve l'isopropyle.

L'oxydation de cet alcool, dans des conditions non équilibrantes [2] conduit à la *cis* méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanone (XVIII), dont la configuration absolue se déduit immédiatement de celle de l'alcool.

b) Stabilité relative des isomères *cis*, *trans*

Nous avons constaté que, pour les méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanones, l'isomère où les deux alcoyles sont *cis* l'un par rapport à l'autre, est plus stable que celui où ils sont *trans*. En effet, si l'on traite la *cis* méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanone en solution alcoolique par une trace de soude, on n'observe pas de modification du pouvoir rotatoire. Par chromatographie gazeuse, on ne peut déceler après équilibration qu'une trace d'un deuxième isomère.

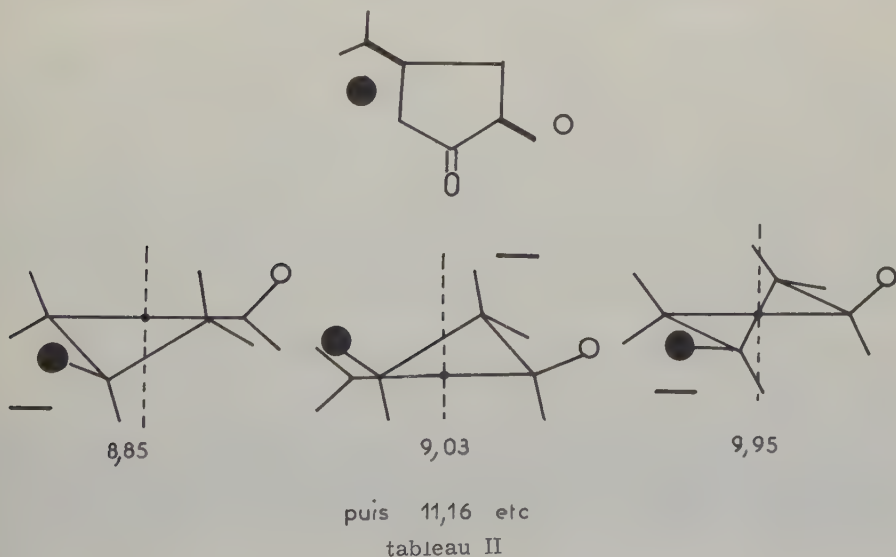
Nos calculs rendent compte qualitativement de la plus grande stabilité de l'isomère *cis*. Nous trouvons en effet que les conformations les plus stables ont respectivement les énergies suivantes (pour les diméthyl-2,4 cyclopentanones) :



c) Dispersion rotatoire et dichroïsme circulaire de la (-) *cis* méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanone.

La (-) *cis* méthyl-2 (R) isopropyl-4 (S) cyclopentanone présente un effet Cotton négatif de forte amplitude ($a = -80$). Son dichroïsme circulaire ne varie pas par abaissement de la température ($[R]^{25} = -5,36$ au lieu de $[R]^{-192} = -5,33$).

Nos calculs, résumés dans le tableau (II), expliquent bien les résultats expérimentaux. Dans ce cas, l'équilibre conformationnel a lieu entre

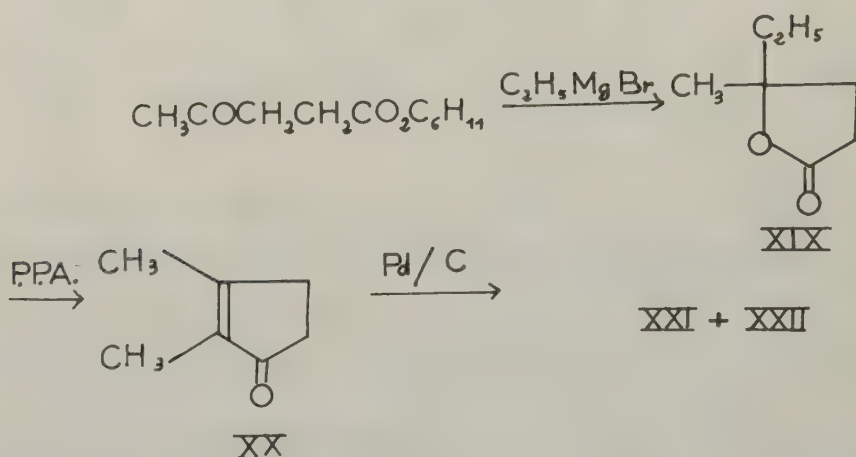


des conformations qui contribuent toutes à un effet Cotton négatif et, pour les deux plus stables, d'amplitude sans doute comparable. On conçoit donc que l'effet global ne soit pas modifié par abaissement de température.

3/ DIMETHYL-2,3 CYCLOPENTANONE.

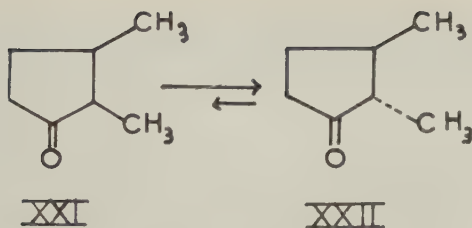
a) Préparation, dédoublement et configuration.

La diméthyl-2,3 cyclopentanone racémique a été préparée par une suite de réactions déjà décrite [29] [30] [31] : le lévulate de cyclohexyle se condense avec le bromure d'éthylmagnésium pour donner la γ -méthyl γ -éthyl butyrolactone (XIX). Traitée par l'acide polyphosphorique, celle-ci subit un réarrangement qui donne la diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one-1 (XX).



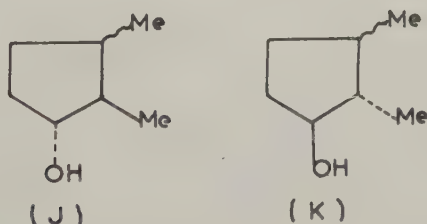
L'hydrogénation catalytique de (XX), en présence de Pd/C, fournit un mélange de deux cétones saturées, nettement séparées par chromatographie gazeuse (XXI et XXII). Quand on équilibre ce mélange par la soude en solution alcoolique, on constate que le produit initialement le plus abondant (XXI) se transforme presque complètement en l'autre : à l'équilibre, le mélange contient 95 % de (XXII). Comme dans l'hydrogénation catalytique, les deux atomes d'hydrogène arrivent par la même face de la molécule, la cétone la plus abondante initialement est très probablement la cétone *cis*, qui s'isomérisé(*) par énoisation en cétone *trans*. Nous reviendrons plus loin sur la stabilité relative des deux isomères.

(*) Le fait de chauffer sous pression réduite la solution alcoolique au terme de l'hydrogénation pour en éliminer le solvant suffit à faire varier la composition du mélange des cétones saturées, comme on peut le constater par chromatographie gazeuse sur des échantillons prélevés à différents intervalles de temps. Cette isomérisation est donc très facile.



Traitée par le sodium et l'alcool, la *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanone (XXII) donne le *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanol (XXIII) qui, après distillation, est pur à 92 % (d'après la chromatographie gazeuse). Cet alcool est purifié par cristallisation de son phthalate acide. Le sel de cinchonidine du phthalate acide cristallise bien, et son dédoublement s'effectue par cristallisations répétées dans des mélanges méthylglycol-eau. Par saponification du phthalate lévogyre obtenu au terme du dédoublement, on obtient le (-) diméthyl-2,3 cyclopentanol (XXIV), dont nous allons préciser la structure et la configuration absolue.

On sait que la réduction des alcoyl-2 cyclopentanones par le sodium et l'alcool donne de façon prédominante un alcool où le méthyle et l'hydroxyle sont *trans* l'un par rapport à l'autre [32]. On peut donc hésiter entre deux structures (J) et (K).



On n'est pas sûr à priori que les deux méthyles sont encore en *trans* dans l'alcool, puisque, dans les conditions de la réduction, le passage par l'énolate permet l'épimérisation du méthyle en 2 conduisant à l'alcool le plus stable. La méthode de M. HOREAU indique, avec un rendement optique de 5 %, que l'hydroxyle a l'encombrement à gauche, ce qui permet de choisir la structure (J).

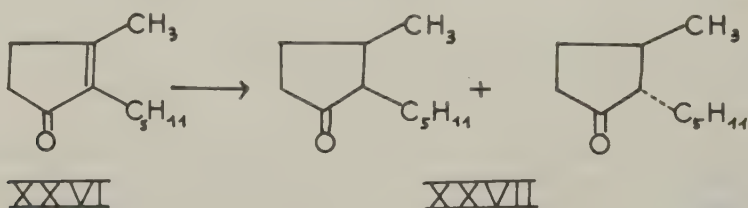
L'oxydation de cet alcool dans des conditions non équilibrantes [2] conduit à une cétone lévogyre, qui a même spectre I. R. en solution et même temps de rétention en chromatographie en phase vapeur, que la *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanone racémique. Il s'agit donc de la (-) *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanone (XXV). On en déduit que les deux méthyles sont *trans* l'un par rapport à l'autre dans l'alcool : c'est le (-) méthyl-2 (R) méthyl-3 (S) cyclopentanol-1 (R) et la cétone qui en résulte par oxydation est la (-) méthyl-2 (R) méthyl-3 (S) cyclopentanone.

b) Stabilité relative des dialcoyl-2,3 cyclopentanones *cis* et *trans*.

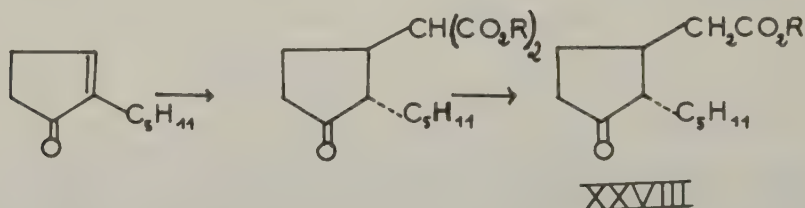
Comme nous l'avons vu plus haut, le mélange à l'équilibre des diméthyl-2,3 cyclopentanones *cis* et *trans* contient 95 % de l'isomère *trans*, qui est donc de beaucoup le plus stable (la différence d'énergie libre correspondante est environ 1,7 k. cal/mole).

Nous avons obtenu des résultats très comparables dans une autre série, celle de la méthyl-3 pentyl-2 cyclopentanone (XXVII).

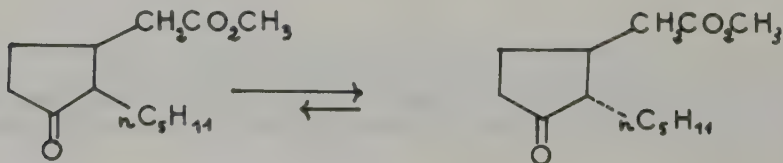
L'hydrogénation de la méthyl-3 pentyl-2 cyclopentène-2-one (dihydrojasmonone) (XXVI), en présence de Pd/C, fournit un mélange de deux cétones saturées *cis* et *trans*, en proportions de 40 et 60 %, d'après la chromatographie gazeuse (voir p. 70 et note p. 70). L'isomère *trans* plus abondant, devient tout-à-fait prépondérant (92 %) après équilibration en milieu alcalin. Le remplacement d'un méthyle en α du carbonyle par un radical amyle a donc très peu modifié les stabilités relatives des isomères *cis*, *trans*.



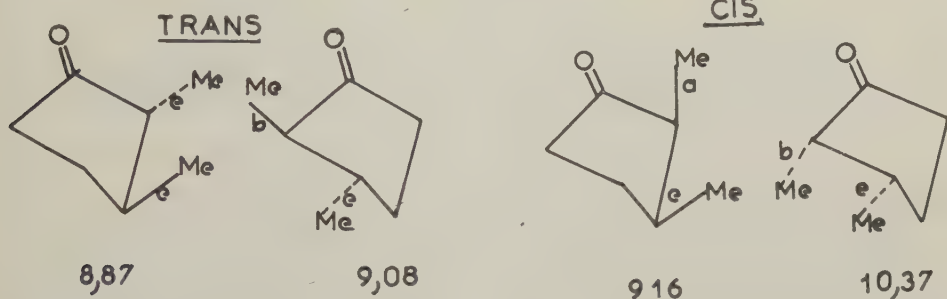
Sans apporter de démonstration rigoureuse, DEMOLE et coll. proposent également, pour le dihydrojasmonate de méthyle (XXVIII), une structure *trans* (33) :



Les auteurs préparent ce corps à partir de la pentyl-2 cyclopentène-2 one, qui est condensée en réaction de MICHAEL avec le malonate d'éthyle, c'est-à-dire dans des conditions où la cétone est énoisée. Après saponification, décarboxylation et méthylation, ils obtiennent le dihydrojasmonate de méthyle (XXVIII). Par analogie avec divers exemples empruntés à la littérature, ils pensent que l'équilibre entre les deux esters est fortement déplacé en faveur de l'isomère *trans*. En effet, dans l'isomère *cis*, les deux substituants sont presque éclipsés, malgré la déformation du cycle, ce qui le déstabilise, alors qu'ils sont décalés dans l'isomère *trans* :



A l'appui de ces résultats et de ce raisonnement, nos calculs indiquent une plus grande stabilité pour l'isomère *trans*. Nous trouvons en effet que les conformations de basse énergie de l'isomère *trans* sont plus stables que les conformations correspondantes de l'isomère *cis* :



Cependant, la différence d'énergie entre les deux isomères à laquelle on peut s'attendre d'après ces calculs ($\sim 0,30$ k. cal/mole) est très inférieure à la différence d'énergie observée, ce qui souligne une fois de plus le caractère qualitatif de notre méthode.

c) Effet Cotton et dichroïsme circulaire de la (-) *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanone.

La (-) *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanone présente un effet Cotton négatif d'amplitude $a = -69$. D'autre part, son dichroïsme circulaire varie peu avec la température ($[R]^{-192^\circ} = -6,60$ au lieu de $[R]^{25^\circ} = -6,48$).

Les résultats de nos calculs, rassemblés dans le tableau (III) permettent de prévoir le signe de l'effet Cotton : les conformations [1] et [2] les plus stables, ont des contributions négatives. Les mesures de dichroïsme circulaire à basse température indiquent une faible mobilité conformationnelle.

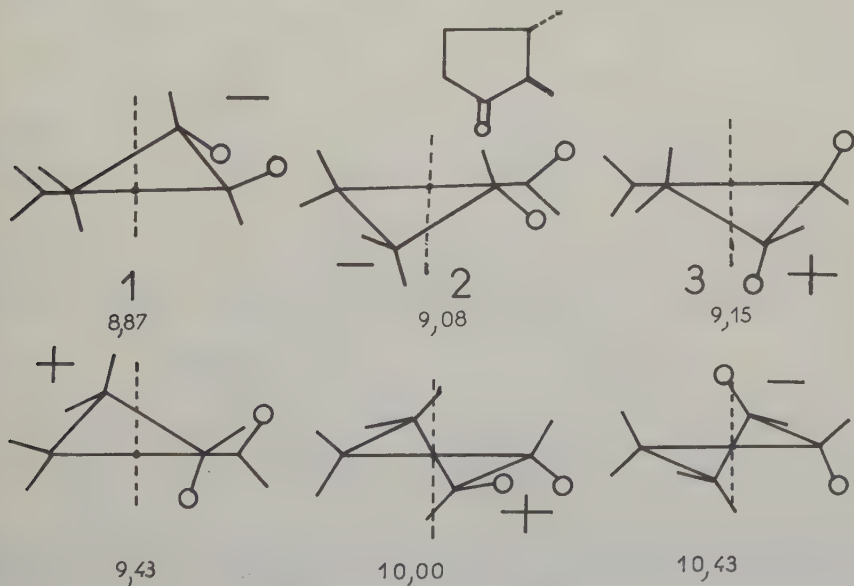


tableau III

III - PERSPECTIVES D'APPLICATION DE NOTRE METHODE D'ANALYSE CONFORMATIONNELLE A D'AUTRES DERIVES DU CYCLOPENTANE FLEXIBLE.

Nous poursuivons dans deux domaines l'étude conformationnelle des dérivés du cyclopentane flexible, à l'aide de la méthode décrite au chap. I : d'une part, l'étude systématique des différents types de cyclopentane substitué, d'autre part l'extension de nos résultats à des composés naturels dont la molécule comporte un noyau cyclopentanique.

a) Nous nous proposons de préparer des dérivés du cyclopentane, substitués en d'autres positions que ceux décrits plus haut.

Ainsi, la configuration absolue de la (-) diméthyl-3,4 cyclopentanone est connue par les travaux de CARNMALM [34] (c'est la *trans* diméthyl-3 (S), 4 (S) cyclopentanone), mais son effet Cotton n'a pas été mesuré. Nous prévoyons pour cette cétone un effet Cotton négatif. En effet, les conformations privilégiées de la molécule, indiquées par nos calculs, peuvent être groupées par paires (tableau IV). Dans chaque paire, la conformation où les deux méthyles sont quasi-équatoriaux est la plus stable et a une contribution négative d'où un effet Cotton global négatif. La préparation et le dédoublement de la *trans* diméthyl-3,4 cyclopentanone permettront de le vérifier.

En plus de l'intérêt qu'ils présentent en eux-mêmes, ces composés peuvent servir de modèles pour l'étude d'autres composés substitués aux mêmes sommets par d'autres radicaux, ainsi que nous l'avons supposé en première approximation. Cependant, nous projetons aussi d'étudier de façon plus précise l'influence de la nature des radicaux alcoyles substituants. En particu-

(-)TRANS DIMETHYL - 3,4 CYCLOPENTANONE

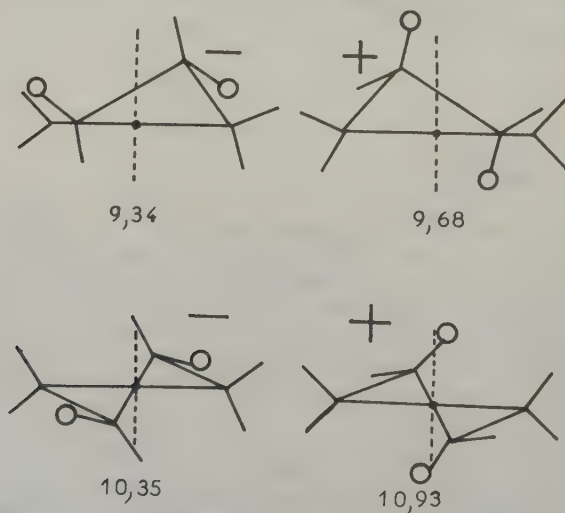
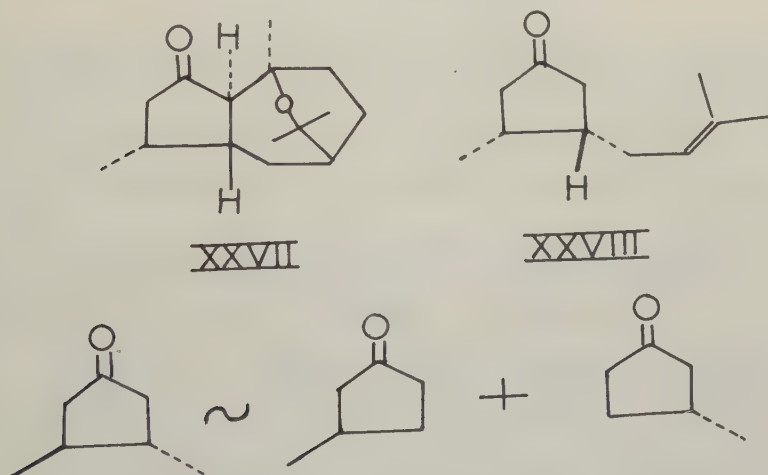


tableau IV

lier, nous n'avons pas rencontré jusqu'ici de substitution par un radical tertiaire, dont on sait l'importance dans l'analyse conformationnelle du cyclohexane.

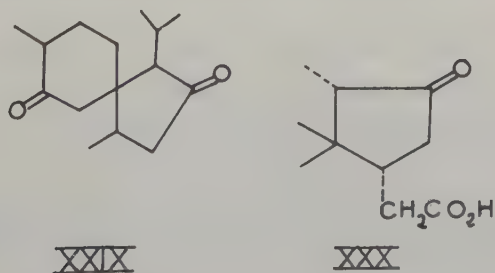
b) L'application de notre méthode à des composés naturels peut permettre de déterminer ou de confirmer leur configuration absolue. En plus de l'acide campholonique et des acides triméthyl-2,2,4 céto-3 cyclopentyl acétiques, déjà envisagés (p. 43 et suivantes), citons deux exemples qui retiennent notre attention :

1/ Pour démontrer la configuration absolue de l'hydrogène en 5 dans l' α -kessyl céto (XXVII), ITO et coll. [35] utilisent sa filiation avec une cyclopentanone 3,4-disubstituée (XXVIII). Celle-ci possède en effet un



effet Cotton positif d'amplitude plus faible ($a = +43$) que celui de la (+) méthyl-3 cyclopentanone ($a = +86$). Les auteurs supposent implicitement que, dans la molécule de la *trans* diméthyl-3,4 cyclopentanone, il y a deux dissymétries "de type méthyl-3 cyclopentanone" de sens concordant, donc produisant un effet Cotton plus fort que celui de la méthyl-3 cyclopentanone. Or, comme nous l'avons vu, l'amplitude de l'effet Cotton est à rapporter à la déformation du noyau cyclopentanique plutôt qu'au nombre et à la nature des substituants. Pour confirmer cette structure, il faudrait donc mesurer l'effet Cotton de la *trans* diméthyl-3,4 cyclopentanone (voir paragraphe a).

2/ La structure de l'acorone et de ses isomères a été longuement étudiée par SORM et coll. [36]. Ils attribuent à ces composés une structure spirannique comportant un noyau cyclopentanonique (XXIX), pour lequel la répartition des substituants est la même que dans l'acide campholonique (XXX) :



Comme nous l'avons déjà indiqué, la structure *cis* est la plus stable pour ce type de substitution, d'autre part l'acide de configuration absolue indiquée a un fort effet Cotton positif. Ces résultats pourraient constituer un élément d'information dans le problème, fort complexe, de la stéréochimie de ces composés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W. HUCKEL, M. MAIER, E. JORDAN, W. SEEGER - Ann. Chem., 616, 46 (1958).
- [2] H.C. BROWN, C.P. GARG - J. Amer. Chem. Soc., 83, 2952 (1961).
- [3] A. HOREAU - Tetrahedron Letters, 15, 506 (1961), Bull. Soc. Chim., 1273 (1961).
- [4] C. WINTHER - Ber., 28, 3000 (1895).
A. FREDGA et M. MATELL - Arkiv för Kemi, 47, 429 (1951).
- [5] R.S. CAHN, C.K. INGOLD et V. PRELOG - Experientia, 12, 81 (1956).
- [6] G. VAVON et A. HOREAU - Bull. Soc. Chim., 1703 (1934).
G. VAVON et F. FLURER - Bull. Soc. Chim., 754 (1929).
- [7] W. HUCKEL et W. GELMROTH - Ann. Chem., 514, 233 (1934).
- [8] J.B. UMLAND et B.W. WILLIAMS - J. Org. Chem., 21, 1302 (1956).
- [9] D.H.R. BARTON - J. Chem. Soc., 1027 (1953).
- [10] J.N. HARENAPE - Chemistry and Industry, 1091 (1953).
- [11] E.L. ELIEL - J. Chem. Educ., 37, 126 (1960).
- [12] G. VAVON - Bull. Soc. Chim. 937 (1931).
- [13] W. HUCKEL - Bull. Soc. Chim., 1 (1963).
- [14] D.S. NOYCE et D.B. DENNEY - J. Amer. Chem. Soc., 76, 768 (1954)
Ann. Rep., 47, 192 (1950).
- [15] O. WALLACH - Ann., 289, 349 (1896) ; 300, 259 (1898) ; 414, 233 (1917).
- [16] H. RUPE et K. SCHAFER - Helv. Chim. Acta, 11, 463 (1928).
- [17] J. WOLINSKY, H. WOLF et T. GIBSON - J. Org. Chem., 28, 274 (1963).
- [18] H.C. BROWN - "Hydroboration", W.A. BENJAMIN, inc., NEW-YORK (1962).
- [19] M. BOUVEAULT et F. LEVALLOIS - Bull. Soc. Chim., 542, 683, 736 (1910).
- [20] O. WALLACH - Ann., 369, 83, 95 (1909) ; 379, 185 (1911).
- [21] CALAS - Thèse Montpellier (1939) ; Bull. Soc. Chim., 1374, 1382, 1391, 1485, 1493, 1499, (1939).
- [22] J. MEINWALD - J. Amer. Chem. Soc. 76. 4571 (1954).
- [23] R.C. COOKSON, J. HUDEC, S.A. KNIGHT, B.R.D. WHITEAR - Tetrahedron, 19. 1995 (1963).

- [24] J. GOLE - Bull. Soc. Chim., 894 (1949).
- [25] Voir référence (18), chap. 8 et 9.
- [26] C. DJERASSI, E.J. WARAWA, J.M. BERDAHL, E.J. EISENBRAUN - J. Amer. Chem. Soc., 83, 3334 (1961).
- [27] K.M. WELLMAN, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc., 85, 1870 (1963).
- [28] C. DJERASSI, P.A. HART, C. BEARD - J. Amer. Chem. Soc., 86, 85 (1964).
- [29] K. ITO - J. Amer. Chem. Soc., 75, 2430 (1953).
R.L. FRANK, R. ARMSTRONG, J. KWIATEK et H.A. PRICE - J. Amer. Chem. Soc., 70, 1379 (1948).
- [30] J. CASON, C.E. ADAMS, L.L. BENNETT - Jr., et U.D. REGISTER, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1764 (1944).
- [31] S. DEV - Experientia, 11, 114 (1955) ; Chemistry and Industry, 1071, (1954).
- [32] A.V. KAMERNITZKY et A.A. AKHREM - Tetrahedron, 18, 705, (1962).
- [33] E. DEMOLE, E. LEDERER, D. MERCIER - Helv. Chim. Acta., 45, 685, (1962).
E. DEMOLE et M. STOLL - Helv. Chim. Acta., 45, 697, (1962).
- [34] B. CARNMALM - Chemistry and Industry 1093 (1956), Arkiv För Kemi, 15, 215 (1960).
- [35] S. ITO, M. KODAMA et T. NOZOE - Tetrahedron Letters, 1787 (1963).
- [36] V. SYKORA, V. HEROUT, J. PLIVA et F. SORM - Collection Czechoslov. Chem. Commun, 23, 1072-1082 (1958).
V. SYKORA, V. HEROUT, A. REISER, F. SORM - ibidem, 24, 1306 (1959) .
J. VRKOC, V. HEROUT et F. SORM - ibidem, 27, 2709 (1962); 28, 1084 (1963).
- [37] K.M. WELLMAN, R. RECORDS, E. BUNNENBERG et C. DJERASSI - J. Amer. Chem. Soc. 86, 492, (1964).

PARTIE EXPÉRIMENTALE (*)

Cyclopentylidène-2 cyclopentanone (I).

A 208 g de cyclopentanone, dissous dans 400 cm³ d'éthanol, on ajoute une solution de 10 g de soude dans 180 cm³ d'eau et abandonne 24 h. à 10°. La solution jaunit rapidement, elle prend à la fin une couleur rouge foncé.

L'alcool est évaporé sous pression réduite, en chauffant le moins possible au bain-marie. On reprend la solution par l'eau et l'éther, extrait, lave à neutralité, sèche sur SO₄Na₂ et chasse l'éther. Par distillation, on obtient 129 g. E_{13 mm} = 117-119°. (Rdt. : 70 %).

Cyclopentyl-2 cyclopentanone (II).

30 g de cyclopentylidène-2 cyclopentanone, dissous dans 100 cm³ d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 3 g de Pd/C à 5 %.

L'hydrogénation est très rapide et se produit avec échauffement. On filtre le catalyseur et distille après avoir chassé l'alcool : 28,5 g. E_{13 mm} = 109-110°. (Rdt. : 95 %).

Cis cyclopentyl-2 cyclopentanol (III a).

20 g de cyclopentyl-2 cyclopentanone, dissous dans 60 cm³ d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 3 g de Ni de Raney. L'hydrogénation est lente ; au bout d'une heure, on rajoute 5 gouttes de NaOH 10 N. On arrête après 10 h., filtre le Ni de Raney et distille sous vide 18 g de produit. (E_{13 mm} = 112-114°), qui cristallise. Après recristallisation dans le pentane, il fond à 50° (HUCKEL (1) indique F = 53° pour le produit pur). La chromatographie gazeuse montre qu'il est pur à 75 % (t = 210°, débit 100 ml/mn).

Dinitrobenzoate du cis (d,l) cyclopentyl-2 cyclopentanol.

18 g du cis cyclopentyl-2 cyclopentanol ci-dessus sont traités par 26 g de chlorure de dinitro-3,5 benzoyle dans 100 cm³ de pyridine. On reprend

(*) Les mesures polarimétriques ont été effectuées sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer, modèle 141. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un chromatographe Microtek GC 1500. Sauf indication contraire, nous avons utilisé une colonne (longueur 2,25 m, diamètre 4 mm), préparée avec un support de chromosorb W, 60 à 80 mesh, imprégné à 20 % de carbowax 20 M, en employant pour gaz vecteur l'hélium.

Les spectres I.R. ont été pris sur un spectrographe Perkin-Elmer 237.

par l'eau et l'éther, lave à la soude, à l'eau, avec HCl dilué et à nouveau à l'eau. On obtient 25,3 g, $F = 138-142^\circ$, qui, recristallisés dans 350 cm³ de cyclohexane, fournissent 23 g, $F = 143-144^\circ$ (HUCKEL (1) indique : $F = 144^\circ$).

Phtalate acide du cis (d, l) cyclopentyl-2 cyclopentanol.

3,5 g d'alcool précédent sont traités par 4 g d'anhydride phtalique et 10 g de pyridine. On fait refluer 3/4 d'heure, reprend par l'eau et l'éther, lave à HCl, puis extrait au carbonate et précipite la phase alcaline : on obtient 6,2 g de cristaux, que l'on recristallise dans 20 cm³ d'acide acétique et 10 cm³ d'eau : on obtient 5,45 g, $F = 126^\circ$ (HUCKEL (1) indique : $F = 126^\circ$).

Dédoublément du phtalate acide de cis cyclopentyl-2 cyclopentanol.

1,55 g de phtalate *cis* et 1,5 g de cinchonine sont mis en suspension dans 30 cm³ de benzène et portés à l'ébullition jusqu'à dissolution. Après refroidissement, on ajoute 20 cm³ d'éther et laisse cristalliser une nuit (après amorçage). On recueille 1,75 g de sel A. Les eaux-mères décomposées par l'acide chlorhydrique dilué fournissent du phtalate *cis* (-) (0,66 g), dont $[\alpha]_D$ varie un peu avec les préparations ($[\alpha]_D =$ environ -85°). Le sel A, recristallisé dans 30 cm³ de benzène plus 15 cm³ d'éther fournit le sel B (1,75 g). Après deux cristallisations dans les mêmes proportions de benzène-éther, on récolte 1,25 g de sel. Le phtalate régénéré de ce sel est considéré comme pur (le pouvoir rotatoire du sel ne change plus dès la 3^{ème} cristallisation de A). Le phtalate a les pouvoirs rotatoires suivants aux différentes longueurs d'ondes (dioxanne $c = 11$).

$\lambda m\mu$	578	546	436	364	313
$[\alpha]$	+ 121°	+ 139°	+ 257°	+ 457°	+ 903°

Pour analyse, on recristallise dans l'acide acétique aqueux et désolvate sous vide, $F = 103^\circ$.

Analyse : $C_{18}H_{22}O_4$ (302,36) Calc. % : C 71,5 H 7,3

Tr. % : 71,3 7,1

(+) cyclopentyl-2 (S) cyclopentanol-1 (S) (III b).

Par saponification de 1,05 g de phtalate $[\alpha]_D = +121^\circ$, on récolte 0,494 g d'alcool, $[\alpha]_D = +28,3^\circ$ (benzène, $c = 1$). $F = 50^\circ$.

D'après la chromatographie en phase vapeur, cet alcool *cis* contient 4 % d'alcool *trans*. ($t = 210^\circ$, débit 100 ml/mn).

Analyse : $C_{10}H_{18}O$ (154,24) Calc. % : C 77,9 H 11,8

Tr. % : 77,8 11,7

Dinitro-3,5 benzoate du (+) cyclopentyl-2 (S) cyclopentanol-1 (S).

On traite 50 mg d'alcool précédent par 60 mg de chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle, en solution dans 1 cm³ de pyridine, pendant une nuit à la température ordinaire. Après traitement habituel, le dinitrobenzoate brut est recristallisé deux fois dans l'éthanol. Longues aiguilles soyeuses, $F = 170^\circ$, $[\alpha]_D = 71^\circ,8$ (dioxanne, $c = 1,5$).

Calc. % : 58, 61 5, 79

Tr. % : 58,6 5,9

Trans cyclopentyl-2 cyclopentanol (IV a).

A 25 g de cyclopentyl-2 cyclopentanone dissous dans 120 cm³ d'alcool absolu, on ajoute 12 g de sodium, par petits morceaux. Après refroidissement, on ajoute environ 100 cm³ d'eau, chasse l'alcool et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur SO₄Na₂ et évaporée. Par distillation, on obtient 21,2 g, E₁₆ = 120-122°. Par chromatographie gazeuse, (température 150°, débit : 150 ml/mn), on constate qu'il s'agit d'un corps contenant 7 % d'alcool *cis*.

Phtalate acide du trans (d, l) cyclopentyl-2 cyclopentanol.

On traite 15 g d'alcool précédent par 20 g d'anhydride phtalique et 30 cm³ de pyridine. Après les traitements usuels, on isole 23,3 g de produit. F = 94°.

19 g, recristallisés dans 50 cm³ de cyclohexane, donnent 16,9 g, F = 96°. Après désolvatation à l'étuve à 100°, le produit fond à 112° (HUCKEL (1) indique 113,3°).

Dédoublément du phtalate acide de trans cyclopentyl-2 cyclopentanol.

En opérant comme pour l'isomère *cis* (voir ci-dessus) on obtient à partir de 12,6 g de phtalate et 11,7 g de cinchonine, dans 125 cm³ de benzène plus 75 cm³ d'éther, 12,6 g de sel A'. On recristallise plusieurs fois dans le mélange benzène 2 volumes, éther 1 volume.

La marche du dédoublement est résumée dans le tableau suivant :

Fractions recristallisées	A'	B'	C'	D'
Volume de solvant de recristallisation	180 cm ³	150 cm ³	120 cm ³	100 cm ³
Poids de sel obtenu	12,6 g	10,8 g	10,3 g	10,0 g
Pouvoir rotatoire du phtalate régénéré $[\alpha]_{578}$	59,4°	68,3°	69,2°	70,1°

Pour analyse, ce phtalate est recristallisé dans l'acide acétique aqueux et désolvaté sous vide, F = 98-99°. $[\alpha]_{578} = 70^\circ$.

Analyse : $C_{18}H_{22}O_4$ (302,26) Calc. % : C 71,5 H 7,3

Tr.	% :	71.7	7.4
-----	-----	------	-----

(+) cyclopentyl-2 (R) cyclopentanol-1 (S) (IV b).

5,88 g de phtalate *trans* (+) pur ($[\alpha]_D = +70^\circ$), sont saponifiés avec 6 cm³ de lessive de soude et 30 cm³ d'éthanol (1 h 30 de reflux). On récupère, après les traitements habituels, 2,64 g d'alcool huileux $[\alpha]_D = +38^\circ$ (benzène c = 10).

D'après la chromatographie en phase vapeur, cet alcool contient 7,5 % d'isomère *cis* (température 210°, débit 100 ml/mn).

3,5-dinitrobenzoate de (+) cyclopentyl-2 (R) cyclopentanol-1 (S).

100 mg d'alcool ci-dessus sont traités par 110 mg de chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle, dans 1 cm³ de pyridine sèche. On abandonne une journée à température ordinaire. Après traitement usuel, on isole un produit cristallisé, qui est recristallisé pour analyse dans le méthanol : F = 88°, $[\alpha]_D = + 72^\circ$.

Analyse : C₁₇H₂₀O₆N₂ (348,35) Calc. % : C 58,61 H 5,79

Tr. % : 58,7 5,8

(-) cyclopentyl-2 (R) cyclopentanol-1 (R) (III c).

2,28 g de phtalate régénéré des eaux-mères de précipitation du sel A ($[\alpha]_D = - 85^\circ$) sont saponifiés par 20 cm³ d'alcool et 4 cm³ de soude 2 h à reflux. Après les traitements habituels, on récolte 1,21 g d'alcool, $[\alpha]_D = - 7,6^\circ$ (dioxanne, c = 2). Cet échantillon contient, d'après la chromatographie en phase vapeur, 6 % d'alcool *trans*. (t = 210°, débit : 100 ml/mn).

(-) cyclopentyl-2 (S) cyclopentanol-1 (R) (impur) (IV c).

10,20 g de phtalate provenant de l'hydrolyse des eaux-mères de précipitation du sel A' ($[\alpha]_D = - 41^\circ$) sont saponifiés par 40 cm³ d'éthanol + 10 cm³ de lessive de soude 10 N pendant 2 h à reflux. Après reprise par l'eau, extraction à l'éther et lavages à l'eau, on récolte 5,69 g de liquide, que l'on distille : E₂₀ = 121-122°. $[\alpha]_D = - 25,2^\circ$ (benzène c = 10).

A la chromatographie en phase vapeur, cet alcool contient 11 % d'alcool *cis*. (t = 210°, débit 100 ml/mn).

(-) cyclopentyl-2 (S) cyclopentanone (III d).

100 mg d'alcool *cis* (III b), ($[\alpha]_D = + 28^\circ,3$, contenant 4 % d'isomère *trans* d'après la chromatographie gazeuse) sont dissous dans 1 cm³ d'éther et traités par 0,7 cm³ de solution oxydante de BROWN^(*). L'agitation est maintenue pendant 3 h 1/2. La chromatographie gazeuse ne révèle pas d'alcool résiduel.

Dispersion rotatoire : (à 22° dans le dioxanne, c = 1).

$\lambda \text{ m}\mu$	$[\alpha]$
589	- 91°, 1
578	- 95°, 2
546	-111°, 5
436	-238°, 0
364	-581°, 3
313	-581°, 8

(*) Cette solution est préparée à partir de 1,3 g de bichromate de potassium dans 1 cm³ d'acide sulfurique, dilué huit fois.

(+) cyclopentyl-2 (R) cyclopentanone (IV d).

A 100 mg d'alcool *trans* (IV b), ($[\alpha]_D = + 38^\circ$, contenant 7,5 % d'isomère *cis* d'après la chromatographie en phase gazeuse), dissous dans 1 cm³ d'éther, on ajoute goutte à goutte 0,7 cm³ de réactif de BROWN. L'agitation est maintenue pendant 3 h 1/2. La chromatographie gazeuse ne révèle pas d'alcool résiduel. Après traitement usuel, on mesure la dispersion rotatoire (à 22° dans le dioxanne, $c = 1$).

λ m μ	$[\alpha]$
589	85°, 8
578	90°, 6
546	106°, 4
436	228°, 1
364	557°, 8
313	559°,

Isopropylidène-1 carboxy-2 méthyl-3 cyclopentane : acide pulégénique (IX) (selon WALLACH (15)).

A une solution de 70 g de pulégone ($[\alpha]_D = + 22^\circ, 8$), dans 100 cm³ d'acide acétique, refroidie dans un bain glace-sel, sont ajoutés, goutte à goutte, en agitant, 21 cm³ de Br₂. L'addition dure 1 heure et l'agitation est maintenue 1/2 heure. A la solution rouge-brun, on ajoute un mélange glace-eau. La couche organique décantée, lavée rapidement avec une solution de CO₃HNa à 10 % se décolore ; on la reprend par un peu d'éther (100 cm³), lave avec une solution saturée de ClNa et sèche sur SO₄Na₂.

La solution de pulégone dibromée ainsi obtenue est ajoutée en 1/2 heure, à l'aide d'une ampoule à brome, à une solution d'éthylate de sodium, préparée à partir de 33 g de Na et 505 cm³ d'éthanol. L'éther est distillé au fur et à mesure de l'addition ; BrNa précipite ; l'éther chassé, le reflux est maintenu 1 h 1/2. On ajoute alors 500 cm³ d'eau en distillant l'alcool ; l'opération dure 1 h. 1/2. La solution brun-foncé refroidie, les fractions neutres sont extraites à l'éther. La fraction basique extraite à l'éther conduit à 42 g d'une huile noirâtre, qui est distillée à la colonne à bande tournante Cadiot.

La distillation sous 17 mm permet de séparer 3 fractions :

- 1^{ère} fraction : 4 cm³ passant de 136 à 141°, $[\alpha]_D^{21^\circ} = 40^\circ$ (dioxanne).
- 2^{ème} fraction : 17 cm³ passant de 140 à 143°, $[\alpha]_D = 46^\circ, 34$.
- 3^{ème} fraction : 10 cm³ passant de 145° à 148°, $[\alpha]_D = 41^\circ, 9$.

Purification de l'acide pulégénique par l'intermédiaire de son sel de quinine,

A 50 g d'acide $[\alpha]_D = 39^\circ$ (provenant d'un autre essai), on ajoute 100 g de quinine (quantité théorique). Le sel de quinine est précipité par 350 cm³ d'eau. Il est recristallisé à cinq reprises dans l'éthanol aqueux, jusqu'à pouvoir rotatoire constant de l'acide régénéré. La dernière cristallisation donne 60 g de sel de quinine. $F = 168^\circ$.

Analyse : C₃₀H₄₀O₄N₂ (492, 64) Calc. % : C 73, 14 H 8, 18
Tr. % : 73, 5 8, 4

A partir de 55 g de sel, on régénère, par traitement avec HCl N, 18,7 g d'acide pulégénique.

Dispersion rotatoire dans le dioxanne (c = 10).

$\lambda m\mu$	578	546	436	364	313
$[\alpha]$	53°, 8	62°, 2	115°, 8	205°, 2	317°, 6

Dispersion rotatoire de l'acide pur (l = 1 dm).

$\lambda m\mu$	578	546
α	60°, 1	69°, 4

Méthyl-3 isopropyl-1 cyclopentène-1 (pulégène) (X).

La décarboxylation de l'acide pulégénique a été effectuée par petites fractions (5 cm³), afin d'éviter un chauffage prolongé de la quantité totale d'acide.

5 cm³ d'acide pulégénique et 0,6 g de quinine sont chauffés jusqu'à 230° dans un vigreux pendant 1 h, 40. La décarboxylation et la distillation commencent vers 220°. Le pulégène distille presque incolore (2,21 g). En répétant trois fois cette opération, on obtient à partir de 19,45 g d'acide pulégénique, 11,8 g de pulégène (Rdt. : 82 %). Le pulégène est lavé avec une solution diluée de CO₃NaH, séché et distillé sur sodium : 9,8 g. E = 135-136°.

Dispersion rotatoire (dans le dioxanne) :

$\lambda m\mu$	578	546	436	364	313
$[\alpha]$	105°, 6	120°, 1	217°, 3	367°	623°

α_D (net, l = 1 dm) : 76°, 48.

(+) méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol-1 (XI).

Dans un tricol rodé de 100 cm³, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, et parcouru par un courant d'azote, sont mis en solution 3,1 g de pulégène dans 20 cm³ de T.H.F. On ajoute 0,28 g de BH₄Na (20 % d'excès).

La solution étant maintenue à 25°, on ajoute, goutte à goutte, en 1/2 heure environ, 1,42 g d'éthérate de BF₃, en solution dans 10 cm³ de T.H.F. L'addition terminée, la solution est maintenue à 25° pendant 1 h 1/2, puis refroidie. On ajoute goutte à goutte (vive effervescence) 3 cm³ de NaOH 3 N, puis 3 cm³ de H₂O₂ à 30 %, après avoir placé le tricol dans un bain de glace. L'agitation est maintenue 2 heures.

On ajoute de l'eau et extrait à l'éther. Après séchage sur SO₄Na₂ et évaporation de l'éther, on isole 3,5 g de produit qui, à la chromatographie en phase gazeuse, ne présente qu'un seul pic, mais dissymétrique.

On purifie le produit par chromatographie sur alumine ; comme il est très volatil, on utilise comme éluant des mélanges pentane-éther. On isole ainsi 1,28 g d'alcool cristallisé, encore imprégné d'huile que l'on sèche sur papier, $F = 40-41^\circ$.

Une technique différente a donné un meilleur rendement en alcool^(*).

A une solution de 2,25 g de BH_3Na dans 150 cm³ de T.H.F., agitée magnétiquement et portée à reflux, on ajoute goutte à goutte une solution de 11,2 g d'éthérate de BF_3 dans 40 cm³ de T.H.F. En maintenant une légère surpression d'azote dans l'appareil, on amène l'hydrure de bore formé à barbotter dans une solution de 2 g de pulégène dans 20 cm³ de T.H.F., refroidie dans un mélange glace-sel. Après addition de l'éthérate de BF_3 (1 h. 45), on maintient à reflux la solution génératrice d'hydrure de bore pendant 30 mn, puis abandonne pendant une nuit sous azote. On opère ensuite comme ci-dessus (addition de soude et d'eau oxygénée, repos pendant 4 heures, extraction à l'éther et traitement usuel). On obtient 3,5 g de produit brut qui, par chromatographie sur alumine, fournissent 1,72 g d'alcool cristallisé, $F = 40-41^\circ$, pur à la chromatographie gazeuse ($t = 170^\circ$, débit 50 ml/mn). Rdt. 74 %.

Dispersion rotatoire (dans le dioxanne, $c = 2$).

λ m μ	578	546	436	364
$[\alpha]$	12°, 7	14°, 1	23°, 9	36°, 7

Dinitrobenzoate : recristallisé dans l'hexane, $F = 100-101^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = 18^\circ, 5$. (dioxanne, $c = 1$).

- Analyse : $C_{16}H_{20}O_6N_2$ (336, 34) Calc. % : C 57, 13 H 5, 99
Tr. % : 57, 2 5, 8

Paranitrobenzoate : recristallisé dans le méthanol, $F = 55^\circ$, $[\alpha]_D^{24} = 12^\circ, 5$. (dioxanne $c = 1$).

Analyse : $C_{16}H_{21}O_4N$ (291, 34) Calc. % : C 65, 95 H 7, 27
Tr. % : 66, 1 7, 15

(+) méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone (XVII)

200 mg d'alcool ($[\alpha]_D = 12^\circ, 7$), dans 2 cm³ d'éther sont oxydés selon BROWN par 0,6 cm³ de solution oxydante (préparée à partir de 10 g de $Cr_2O_7Na_2$, 7,5 cm³ de SO_4H_2 et 43 cm³ d'eau). L'agitation est maintenue pendant 3 h 1/2. Après extraction à l'éther et traitement usuel, on isole 180 mg de cétone pure d'après la chromatographie gazeuse ($t = 135^\circ$).

(*) Nous remercions Mme CHRETIEN-BESSIERE, qui nous a suggéré cette technique modifiée.

Dispersion rotatoire (dans le méthanol, c = 1).

λ m μ	578	546	436	364
$[\alpha]$	+ 60°, 4	69°, 8	134°	278°

L'addition d'une goutte de lessive de soude (10 N), racémise totalement la solution ; deux heures après l'addition, la solution présente un pouvoir rotatoire nul à toutes les longueurs d'onde.

Isopropyl-3 carboxamide-1 méthyl-1 cyclopentane (XIII).

Dans un tricol rodé de 1 litre, muni d'un agitateur et parcouru par un courant d'azote, on met en solution 75 g de fenchone dans 150 cm³ de toluène. On ajoute par petites fractions 24 g de NH₂Na (à 95-98 %), finement broyé sous toluène. La solution jaunit sans s'échauffer. L'addition terminée, on chauffe à reflux 2 heures. Le milieu se prend en masse au refroidissement.

Après acidification avec un mélange de 56 g de ClH concentré et de glace, on entraîne à la vapeur la fenchone qui n'a pas réagi et le toluène. On repasse en milieu basique et agite le ballon en refroidissant ; la dihydrofencholène-amide cristallise ; elle est filtrée, lavée à l'eau et séchée ; on obtient 75,5 g de produit en paillettes, F = 95°, Rdt. : 91 %.

Diapofenchylurée (XIV).

Dans un tricol rodé de 125 cm³, muni d'un agitateur, sont placés 10 g d'amide. On ajoute goutte à goutte 10 g de Br₂. L'amide se dissout sans échauffement notable ; on chauffe 10 minutes à 40-50° pour achever la dissolution. Puis on ajoute goutte à goutte 24 cm³ d'une solution de NaOH à 37 %, en maintenant la température au-dessous de 40°. La solution se décolore, l'huile qui surnage est jaune clair. L'addition terminée, on chauffe au bain-marie pendant 9 heures ; pour homogénéiser la solution, on ajoute 30 cm³ de méthyl-glycol et chauffe à nouveau 2 h. L'urée cristallise au refroidissement ; elle est filtrée, lavée à l'eau et avec un peu de méthanol : 5,97 g (Rdt. : 68 %), F = 168°.

Traitement par SO₄H₂ de la diapofenchylurée : apofenchène (XV + XV').

49,6 g de diapofenchylurée, dissous dans 110 cm³ de SO H₂, sont chauffés lentement dans un Wurtz. Vers 100°, on observe un dégagement gazeux (NH₃ et CO₂) ; vers 140°, le produit commence à être entraîné par la vapeur d'eau.

Par traitement usuel, on isole 38,5 g de produit brut, qui est distillé à pression ordinaire (E = 139-140°). On obtient 29,8 g d'apofenchène. $[\alpha]_D = 53^\circ$. Rdt. : 74 %.

En chromatographie gazeuse (t = 100°, débit 100 ml/mn), l'apofenchène ne donne qu'un pic, mais le calcul d'efficacité de la colonne montre que ce pic correspond à plusieurs produits : on calcule pour la colonne, d'après les paramètres du pic, une efficacité de 350 plateaux/mètre, alors que son efficacité réelle est de 1500 plateaux-mètre. Un essai sur colonne U. C. O. N. n'a pas permis une meilleure résolution.

Hydroboration de l'apofenchène : méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanol et méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanol (XVI + XVI').

Dans un tricol rodé, muni d'un agitateur et parcouru par un courant d'azote, on met en solution 6,2 g d'apofenchène dans 30 cm³ de T.H.F. La température étant maintenue à 25° environ, on ajoute 0,57 g de BH₃Na, puis verse goutte à goutte 2,84 g d'éthérate de BF₃ en solution dans 5 cm³ de T.H.F. L'addition dure 1 heure et le chauffage est maintenu 1 heure. Après avoir laissé refroidir, on ajoute goutte à goutte 6 cm³ de NaOH 3 N (vive effervescence), puis 6 cm³ d'H₂O₂ à 30 % (cette addition dure 1/2 heure) ; l'agitation est maintenue pendant 1/2 heure. Après reprise par l'eau et traitement usuel, on obtient 6,2 g d'un produit liquide, qui donne par distillation 3,26 g d'huile E_{11 mm} = 78-80°.

La chromatographie gazeuse (t = 150°, débit 100 ml/mn), révèle 2 pics de proportions relatives 60/40.

Analyse du mélange : C₉H₁₈O (142, 23) Calc. % : C 75,99 H 12,76
Tr. % : 76,0 12,5

Par chromatographie sur alumine, en utilisant comme éluant des mélanges pentane-éther (les alcools étant très volatils), on sépare les deux alcools.

A partir de 1,14 g de produit d'hydroboration, on isole : en tête, 414 mg d'un alcool cristallisé, F = 40°, (isopropyl-5 méthyl-2 cyclopentanol-1 (XVI)) puis, après 250 mg de mélange intermédiaire, 373 mg d'alcool liquide (isopropyl-4 méthyl-2 cyclopentanol-1) (XVI')

(-) isopropyl-5 méthyl-2 cyclopentanol-1.

F = 40°.

Analyse : C₉H₁₈O (142, 23) Calc. % : C 75,99 H 12,76
Tr. % : 75,2 12,7

Dispersion rotatoire (dans le dioxanne à 20°, c = 1).

λ m μ	$[\alpha]$
589	-14°
578	-15°, 3
546	-18°, 5
436	-30°, 9
364	-47°, 2
313	-61°

Dédoublément : Méthode de HOREAU

Rdt. d'estérification : 83 %.

Rdt. optique : 1,54 %.

Encombrement à gauche.

Dinitrobenzoate, recristallisé dans l'hexane, F = 100-101°.

Analyse : $C_{16}H_{20}O_6N_2$ (336, 34) Calc. % : C 57, 13 H 5, 99

Tr. % : 57, 2 6, 2

$[\alpha]_D^{21} = - 18^\circ, 9$.

Le racémique fond à 90°.

Paranitrobenzoate, recristallisé dans le méthanol, F = 53°.

Analyse : $C_{16}H_{21}O_4N$ (291, 34) Calc. % : C 65, 95 H 7, 27

Tr. % : 66, 1 7, 1

$[\alpha]_D = - 12^\circ, 1$ $[\alpha]_J^{21} = - 11^\circ, 6$

Le racémique fond à 78-80°.

(-) méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone (XVII b).

A une solution de 300 mg d'alcool, ($[\alpha]_D = - 14^\circ$), dans 15 cm³ d'éther , on ajoute 1, 2 cm³ de solution oxydante (préparée à partir de 5 g de $Cr_2O_7K_2$ et 3, 8 cm³ de SO_4H_2 concentré, dilué à 25 cm³). L'agitation est maintenue 12 heures. On ajoute 0, 6 cm³ de solution oxydante pour terminer la réaction. La cétone obtenue après traitement usuel contient 5 à 7 % d'impureté, d'après la chromatographie gazeuse. (t = 135°, débit 100 ml/mn).

Dispersion rotatoire (méthanol, c = 0, 5).

$\lambda m\mu$	$[\alpha]$
578	- 75°, 2
546	- 87°, 6
436	-176°
364	-387°, 6
313	-388°, 4

Equilibration de la cétone

raie	5 minutes	1/2 heure	3 heures	4 h 1/4	20 h (à 18°)
578	- 11°, 7	- 11°, 7	- 5°, 2	- 3°, 9	- 3°, 9
546	- 17°, 4	- 11°, 7	- 6°, 2	- 3°, 9	- 3°, 9
436	-119°, 5	- 39°, 1	- 9°, 5	- 8°, 3	-10°
364		-146°	-23°, 9	-17°, 4	-10°

(-) Methyl-2 isopropyl-4 cyclopentanol-1 (XVI').

Dispersion rotatoire (à 22°, dioxanne, c = 1).

$\lambda m\mu$	$[\alpha]$
578	- 30°, 2
546	- 34°, 5
436	- 57°, 3
364	- 86°, 5
313	-111°

Dédoublément par la méthode de M. HOREAU.

Rdt. : Estérification : 75 %.

Rdt. optique : 8,4 %.

Encombrement à gauche.

3,5 dinitrobenzoate.

Recristallisé pour analyse dans le méthanol, F = 98° $[\alpha]_D = - 42^\circ, 7$.

Analyse : $C_{16}H_{20}O_6N_2$ (336, 34) Calc. % : C 57, 13 H 5, 99

Tr. % : 57, 5 5, 8

(-) méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanone-1 (XVIII).

A 300 mg d'alcool ($[\alpha]_D = - 30^\circ, 2$), en solution dans 5 cm³ d'éther, on ajoute goutte à goutte 2,8 cm³ de solution oxydante de BROWN (excès). L'agitation est maintenue pendant deux heures. D'après la chromatographie gazeuse, la cétone obtenue est pure à 95 %.

Dispersion rotatoire (à 20°, méthanol c = 0,5).

$\lambda m\mu$	$[\alpha]$
578	-112°, 7
546	-131°, 7
436	-286°, 5

Equilibration de la (-) méthyl-2 isopropyl-4 cyclopentanone. Addition de 1 g de lessive de NaOH 10 N.

La chromatographie gazeuse ne permet pas de détecter un deuxième isomère après équilibration.

	5 mn à 20°	1/4 d'heure	1 heure
578	-104°, 3	-105°, 3	-105°, 3
546	-124°, 5	-124°	-123°
436	-270°	-267°	-268°
364	-636°	-621°	-624°

Lévulate de cyclohexyle.

Une solution de 290 g d'acide lévulique, (2,5 mole), 500 cm³ de cyclohexanol (5 moles environ), 0,7 cm³ d'acide sulfurique et 250 cm³ de benzène, est chauffée à reflux pendant 6 heures, l'eau étant éliminée à l'aide d'un séparateur.

Après traitement usuel, on isole par distillation 444 g de lévulate de cyclohexyle, $E_{1,5\text{ mm}} = 118^\circ$ (Rdt. : 89 %).

γ -méthyl γ -éthylbutyrolactone (XIX).

A une solution de 198 g de lévulate de cyclohexyle dans 900 cm³ de benzène, agitée et refroidie dans un bain glace-sel, on ajoute goutte à goutte une solution de bromure d'éthylmagnésium (préparée à partir de 24,3 g de Mg et 120 g de bromure d'éthyle dans 300 cm³ d'éther).

L'addition dure trois heures. Après une nuit à température ordinaire, on hydrolyse par 180 cm³ de SO₄H₂ et 500 g de glace pilée.

Après traitement usuel, on isole par distillation 59 g de lactone, $E_{20\text{ mm}} = 105-106^\circ$.

Diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one-1 (XX).

On traite 50 g de lactone ci-dessus par 600 g de P.P.A. à 120°, sous agitation pendant 5 h 1/2.

Après une nuit à froid, on reprend par la glace pilée, puis extrait au chloroforme. Après traitement usuel, le produit est distillé avec une colonne Cadiot.

On isole 38 g de diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one-1, $E_{26\text{ mm}} = 88-89^\circ$ (Rdt. : 86 %).

Diméthyl-2,3 cyclopentanone (XXI + XXII).

37 g de diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one-1, en solution dans 40 cm³ d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 4 g de Pd/C à 5 %. L'hydrogénation dure 4 heures et n'est pas totale : on fixe 7300 cm³ d'hydrogène (Théorie : 8070 cm³). On filtre le palladium, chasse une partie de l'alcool et passe la solution à la chromatographie en phase vapeur. La chromatographie révèle la présence de deux produits en proportions relatives : 60 % et 40 %. On ajoute à la solution 2 cm³ de NaOH 10 N, pour équilibrer le mélange, et examine périodiquement des échantillons par chromatographie gazeuse (température 175°, débit 50 ml/mn). L'équilibre est atteint au bout d'une heure. On extrait à l'éther. La solution étherée, lavée à ClH N, à l'eau et séchée sur SO₄Na₂ est évaporée. Par distillation à la colonne Cadiot, on sépare 30 g de cétone, $E = 150^\circ$, ne contenant que 5 à 6 % du 2^{ème} stéréoisomère.

Trans diméthyl-2,3 cyclopentanol (XXIII).

A une solution de 29 g de cétone précédente dans 200 cm³ d'éthanol absolu, portée à ébullition, on ajoute 18 g de Na par petits morceaux, en 1/2 heure environ. Le milieu se prend en masse à la fin de l'addition. On abandonne 3 heures à froid et hydrolyse en refroidissant. On extrait 3 fois à l'éther, la fraction étherée est lavée à l'eau, séchée et évaporée.

L'huile obtenue est distillée avec une colonne Cadiot : on isole de cette façon 15,4 g d'alcool passant à 71°/20 mm et contenant 7 à 8 % d'impureté

(alcool isomère) d'après la chromatographie gazeuse ($t = 150^\circ$, débit : 50 ml/mn).

Phtalate acide de trans diméthyl-2,3 cyclopentanol.

16 g de *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanol précédent, en solution dans 40 cm³ de pyridine, sont traités par 21 g d'anhydride phtalique. On chauffe 10 minutes pour dissoudre et abandonne le mélange une nuit à température ordinaire. Après reprise par l'eau et traitement usuel, on obtient 37 g de phtalate cristallisé, qui est recristallisé dans le mélange éther-éther de pétrole. $F = 72-74^\circ$.

Analyse : $C_{15}H_{18}O_4$ (262, 29) Calc. % : C 68,68 H 6,92

Tr. % : 68,9 6,7

Dédoublément du phtalate acide de trans diméthyl-2,3 cyclopentanol.

Le sel de cinchonidine du phtalate acide est préparé et cristallisé en dissolvant 22 g de phtalate et 25 g de cinchonidine dans 170 cm³ de méthylglycol et 130 cm³ d'eau. Après 11 recristallisations, on isole 2 g de sel dédoublé.

Analyse du sel de cinchonidine :

$C_{34}H_{40}O_5N_2$ (556, 68) Calc. % : C 72,18 H 7,30

+ 1/2 H₂O Tr. % : 72,0 7,2

La marche du dédoublément est résumée dans le tableau ci-contre.

	1ère cristallisation	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	7ème	8ème	9ème	10ème	11ème	12ème
Poids	22 g de phtalate + 25 g cinchonidine	24,3 g	19,5	10,5	7,88	6,5	5,09	4,41	3,18	2,8	2,2	2
Solvant	Méthoxyéthanol 70 cm ³ H ₂ O 130 cm ³	95	50	32	17	11	10	8	8	10	10	
		80	25	18	12	7	7	5	6,5	5,5	6,5	
[α] du phtalate régénéré	578			-15°		-17°, 9	-18°, 6	-20°,	-20°, 9	-21°, 4	-21°, 8	-21°, 8
	546								-22°, 9	-24°, 4	-24°, 8	-24°, 9
	436								-36°, 8	-40°,	-40°, 4	-41°, 5
	364								-55°, 1	-60°, 8	-60°, 8	-62°, 9
	313								-77°, 5	-84°,	85°, 8	-88°, 5

(-) *trans* diméthyl-2,3 cyclopentanol (XXIV).

2 g de sel de cinchonidine, traités par ClN 1 N, donne 920 mg de phtalate acide [α]_D = - 21°,8 qui, saponifié, donne après extraction simple 300 mg d'alcool.

L'extraction continue permet d'isoler encore 50 mg.

Dispersion rotatoire (à 22°) dans le dioxanne, ($c = 1$).

$\lambda m\mu$	[α]
578	-1°, 75
546	-1°, 94
436	-2°, 52

(-) trans diméthyl-2,3 cyclopentanone (XXV).

20 mg d'alcool ci-dessus ($[\alpha]_D = -21^\circ, 8$) sont oxydés selon BROWN. On isole 16 mg de cétone, dont on prend le pouvoir rotatoire dans le méthanol, avant et après équilibration par une goutte de soude concentrée.

Avant équilibration :

$\lambda m\mu$	578	546	436	364
$[\alpha]^\circ$	-86	-102	-235	-600

Après équilibration :

$\lambda m\mu$	578	546	436	364
$[\alpha]$	-75°	-90°	-207°	-528°

Des mesures effectuées après 5 mm, 1 h et 12 heures ne révèlent pas d'évolution ultérieure du pouvoir rotatoire.

La chromatographie gazeuse ($t = 205^\circ$, débit 75 ml/mn) de la cétone avant équilibration indique la présence de 4 % d'isomère *cis* ; après équilibration, la proportion d'isomère *cis* est de 7 %.

Méthyl-3 pentyl-2 cyclopentanone (XXVII).

16,6 g de méthyl-6 pentyl-2 cyclopentène-2 one (dihydrojasnone), dissous dans 20 cm³ d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 3 g de Pd/C à 5 %. La quantité théorique d'hydrogène est fixée en 6 heures. On filtre le catalyseur, rince plusieurs fois à l'alcool chaud.

La méthyl-3 pentyl-2 cyclopentanone obtenue est, d'après la chromatographie gazeuse ($t = 205^\circ$, débit 75 ml/mn) un mélange de deux isomères en proportion 60 et 40 %. On ajoute 2 cm³ de NaOH 10 N. La solution jaunit aussitôt. Après 1 h. 30, on reprend par l'eau et obtient, après traitement usuel, 17,1 g de produit brut.

La distillation à la colonne à bande tournante Cadiot fournit une fraction de cœur 10,9 g $E_{b_{22\text{ mm}}} = 113-114^\circ$. A la chromatographie gazeuse, on constate que les pics correspondant aux deux isomères sont maintenant dans les proportions de 92 % et 8 %.

CONCLUSION

Nous avons mis au point une méthode d'analyse conformationnelle du cyclopentane polysubstitué, mettant en jeu de nombreuses hypothèses simplificatrices. La vérification expérimentale de la validité de cette méthode a porté sur une douzaine de dérivés du cyclopentane : certains déjà connus, la plupart préparés à cet effet. Les résultats obtenus nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1/ Il est possible d'appliquer la règle des octants à des cyclopentanones optiquement actives, de configuration absolue connue. Dans tous les cas, nous avons retrouvé le signe de l'effet Cotton expérimental. Il est plus difficile de prévoir l'amplitude de l'effet Cotton, autrement que de façon qualitative.

Inversement, l'application de la règle des octants à des composés naturels comportant un noyau cyclopentanonique, devrait permettre, connaissant leur effet Cotton, de déterminer leur configuration absolue.

La variation du dichroïsme circulaire des cyclopentanones étudiées, par abaissement de la température, apporte une preuve expérimentale de leur mobilité conformationnelle. Une interprétation plus détaillée de ce phénomène sera recherchée en collaboration avec C. DJERASSI.

2/ Nous pouvons prévoir, qualitativement, la stabilité relative des isomères *cis*, *trans*. En particulier, nous avons prévu et vérifié que, pour toutes les cyclopentanones 1,3-dialcoylées étudiées l'isomère *cis* est plus stable que l'isomère *trans* (acide campholonique, acide (oxo-3 triméthyl-2,2,4 cyclopentyl)-acétique, méthyl-2 isopropyl-5 cyclopentanone, méthyl-1 isopropyl-4 cyclopentanone).

Cependant, les différences d'énergie entre isomères que nous calculons sont en général très inférieures aux différences d'énergie mesurées dans des expériences d'équilibration. Cet écart avec l'expérience est sans doute dû surtout aux facteurs que nous avons négligés dans le calcul de l'énergie (entropie en particulier). Il est possible aussi qu'on obtienne un meilleur accord avec l'expérience en adaptant les paramètres géométriques des modèles pour minimiser l'énergie dans chaque cas de substitution. La mise au point d'un programme pour réaliser cette étude est en cours actuellement.

Les limites de notre méthode sont fixées par une propriété essentielle du cyclopentane et de ses dérivés : les différences d'énergie entre conformations sont faibles, d'où une mobilité conformationnelle, d'autant plus grande que le cyclopentane est moins substitué. Il en résulte qu'on ne peut observer (et prévoir), que des propriétés qui sont la moyenne pondérée des effets des conformations les plus stables. Malgré cette réserve, nous avons pu aborder de façon efficace l'étude de l'effet Cotton et de la différence de stabilité des isomères *cis*, *trans*. Par contre, l'étude stéréo-électronique des réactions semble particulièrement difficile pour les dérivés du cyclopentane, puisque les groupements fonctionnels ne réagissent pas dans des orientations fixes et que la géométrie des états de transition est inconnue. Cependant, on peut espérer développer l'étude de l'influence des substituants, que nous avons à peine abordée.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE I - CALCUL DE L'ENERGIE DES DIFFERENTES CON- FORMATIONS DES CYCLOPENTANES POLYSUBS- TITUES.....	7
I - Conformations et pseudo-rotation du cyclopentane et de ses dérivés.....	7
II - Calcul de l'énergie des conformations.....	11
III - Extension des résultats à des cyclopentanes substitués par différents radicaux alcoyles.....	17
IV - Technique du calcul.....	19
V - Exploitation des résultats.....	20
Appendice.....	21
CHAPITRE II - METHODES EXPERIMENTALES D'ANALYSE CON- FORMATIONNELLE. ETUDE CONFORMATION- NELLE DE QUELQUES DERIVES CONNUS DU CY- CLOPENTANE.....	27
I - Méthodes utilisées en analyse conformationnelle.....	27
II - Méthode d'analyse conformationnelle propre aux compo- sés optiquement actifs.....	32
III - Problèmes stéréochimiques et conformationnels relatifs à des dérivés connus du cyclopentane.....	36
CHAPITRE III - PREPARATION ET ETUDE CONFORMATIONNELLE DE CYCLOPENTANES POLYSUBSTITUES.....	52
I - Cyclopentanones et cyclopentanols substitués en α par un radical cyclopentyle.....	52
II - Cyclopentanones et cyclopentanols disubstitués.....	58
III - Perspectives d'application de notre méthode d'analyse conformationnelle à d'autres dérivés du cyclopentane.....	74
Partie expérimentale.....	78
Conclusion.....	92

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE APPLIQUEE A L'ETUDE
CONFORMATIONNELLE DES SYSTEMES MOBILES"

Vu et approuvé :

Paris, 1e 11 AVRIL 1964

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Vu :

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie

de Paris,

Jean ROCHE

IMP. LOUIS-JEAN — GAP

Dépôt légal n° 156 — 1964

